

METABOLISTEN LIHASSAIRAUKSIEN SEULONTATUTKIMUKSET KUOPION YLIOPISTOLLISESSA SAIRAALASSA

Minna Jokinen
Opinnäytetyö
Lääketieteen koulutusohjelma
Itä-Suomen yliopisto
Kliinisen lääketieteen yksikkö
Marraskuu 2011

ITÄ-SUOMEN YLIOPISTO

Terveystieteiden tiedekunta

Lääketieteen koulutusohjelma

JOKINEN, MINNA: Metabolisten lihassairauksien seulontatutkimukset Kuopion yliopistollisessa sairaalassa

Opinnäytetyö, 51 sivua ja 2 liitettä (14 sivua)

Ohjaajat: apulaisylilääkäri Hanna Mussalo ja erikoistuva lääkäri Anna-Kaisa Valve-Dietz
Marraskuu 2011

Avainsanat: metaboliset lihassairaudet, glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöt, McArdlen tauti, rasva-aineenvaihdunnan häiriöt, mitokondriotaudit, myoadenylaattideaminaasin puutos, non-iskeeminen nyrkistyskoe, polkupyörärasituskoe

Metaboliset lihassairaudet ovat harvinaisia, useimmiten autosomissa peittyvästi periytyviä sairauksia. Suomessa arvioidaan olevan noin 550–600 metabolista lihassairautta sairastavaa potilasta. Sairaudet johtuvat poikkeavuuksista luustolihasen energiantuotantoon osallistuvissa entsyymeissä ja johtavat näin lihaksen energiansaannin häiriöön. Sairauden taustalla voi olla häiriö lihassolun glykogeeni- tai rasva-aineenvaihdunnassa tai mitokondrion hengitysketjun toiminnassa. Jotkut mieltävät myös myoadenylaattideaminaasin puutoksen (myoadenylate deaminase deficiency eli MADD) metaboliseksi lihassairauksiksi. Myoadenylaattideaminaasi osallistuu puriininukleotidien aineenvaihduntaan ja sen tehtävänä on intensiivisen rasituksen aikana estää adenosinimonofosfaatin (AMP) kertyminen lihakseen.

Metabolisten lihassairauksien kliininen taudinkuva vaihtelee eri sairauksien ja ikäryhmien välillä. Tavallisesti ne kuitenkin aiheuttavat erilaisia hermostosta ja lihaksista peräisin olevia eli neuromuskulaarisia oireita, sillä nämä kudokset kärsivät herkimmin energian puutteesta. Aikuisiällä tyypillisiä ovat erilaiset rasituksessa ilmenevät lihasoireet. Näitä ovat heikentynyt rasituksen sieto ja lihasten herkkä väsyvyys sekä lihaskivut, -kouristukset ja -jäykkyys. Lapsilla sairauksiin liittyy sitä vastoin useista elinjärjestelmistä peräisin olevia, vakavia lihasten ulkopuolisia ilmentymiä. Heille tyypillisiä ovat sairauden aiheuttamat maksa- ja keskushermostovaikutukset sekä vähentynyt lihaskänteys. Sairauksien diagnostiikassa käytetään lähinnä veri- ja virtsakokeita, lihaskoepalasta tehtäviä tutkimuksia, lihassähkötutkimusta eli elektromyografiaa (EMG), erilaisia rasituskokeita sekä molekyyl- ja geenitestejä.

Tässä työssä tutustuttiin kirjallisuuden avulla metabolisiin lihassairauksiin, niiden esiintyvyyteen ja diagnostiikkaan. Lisäksi työssä esitellään Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) vuoden 2008 lopusta käytössä ollut uusi lihasaineenvaihdunnan häiriöiden seulontaan käytettävä tutkimusprotokolla. Se käsittää non-iskeemisen nyrkistyskokeen ja polkupyörärasituskokeen. Työ sisältää myös yhteenvedon tämän uuden protokollan mukaan huhtikuuhun 2010 mennessä tutkituista potilaista sekä tutkimuksissa saaduista tuloksista. Yhteenvedo tulee KYS:n Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön henkilökunnan käyttöön. Sen tarkoituksena on esitellä lihasaineenvaihdunnan tutkimuksiin osallistunut potilasmateriaali sekä tutkimuksista saadut tulokset myös niille henkilökunnan jäsenille, jotka eivät ole osallistuneet kyseisten potilaiden tutkimiseen.

SISÄLTÖ

1. JOHDANTO	4
2. LUUSTOLIHAKSEN ENERGIA-AINEENVAIHDUNTA.....	6
2.1. Yleistä	6
2.2. Glykogeeniaineenvaihdunta	7
2.2.1. Aerobinen aineenvaihdunta	7
2.2.2. Anaerobinen aineenvaihdunta	7
2.3. Rasva-aineenvaihdunta	8
2.4. Mitokondrion hengitysketju	9
2.5. Myoadenylaattideaminaasi	9
3. METABOLISET LIHASSAIRAUDET	11
3.1. Yleistä	11
3.2. Glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöt	12
3.2.1. Yleistä	12
3.2.2. McArdlen tauti.....	12
3.3. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt	13
3.3.1. Yleistä	13
3.3.2. Karnitiinipalmitoyylitransferaasi II:n puutos	15
3.3.3. Primaari karnitiinin puutos	16
3.3.4. β -oksidation entsyymipoikkeavuudet.....	17
3.4. Mitokondriotaudit	17
3.4.1. Yleistä	17
3.4.2. Kliiniset oireyhtymät.....	19
3.4.3. Periytyminen.....	22
3.5. Myoadenylaattideaminaasin puutos	22
4. METABOLISTEN LIHASSAIRAUKSIEN ESIINTYVYYS.....	25
5. METABOLISTEN LIHASSAIRAUKSIEN DIAGNOSTIIKKA.....	27
5.1. Yleistä	27
5.2. Veri- ja virtsakokeet	27
5.3. Lihassähkö tutkimus (EMG)	28
5.4. Rasituskokeet	29
5.5. Lihaskoepala.....	30
5.6. Molekyyli- ja geenitestit	31
6. LIHASAINEENVAIHDUNNAN SEULONTATUTKIMUKSET	33
6.1. Tutkimusprotokolla	33
6.1.1. Yleistä	33
6.1.2. Non-iskeeminen nyrkistyskoe	33
6.1.3. Polkupyörärasituskoe	35
6.2. Tutkimuspopulaatio	36
6.3. Lihasaaineenvaihdunnan seulontatutkimusten tulokset tutkimuspopulaatiossa	40
7. POHDINTA.....	43
LÄHTEET	46
LIITTEET.....	52
Liite 1. Ergospirometrian työohje	52
Liite 2. Lihasaaineenvaihdunnan tutkimuksen työohje.....	61

1. JOHDANTO

Metabolisten lihassairauksien taustalla on luustolihasen energiansaannin häiriö, joka on tavallisesti seurausta perinnöllisistä poikkeavuuksista solun energianlähteen, adenosini-trifosfaatin (ATP), tuotantoon osallistuvissa entsyymeissä. Nämä poikkeavuudet voivat aiheuttaa häiriöitä joko lihassolun glykokeeni- tai rasva-aineenvaihduntaan tai mitokondrion hengitysketjun toimintaan. Kirjallisuuden ja aiheesta tehtyjen tutkimusten perusteella on kiistanalaista, voidaanko myös puriininukleotidien aineenvaihduntaan osallistuvan myoadenylaattideaminaasin puutosta (myoadenylate deaminase deficiency eli MADD) pitää metabolisena lihassairautena.

Metaboliset lihassairaudet ovat harvinaisia sairauksia, ja niitä sairastavia potilaita arvioidaan olevan Suomessa noin 550–600. Taudinkuvat vaihtelevat eri ikäryhmissä ja eri sairauksien välillä. Tyypillisiä ovat kuitenkin erilaiset lihaksista ja hermostosta peräisin olevat oireet, sillä nämä kudokset kärsivät herkimmin energian puutteesta. Oirekuvat voivat lisäksi vaihdella ainoastaan rasituksessa ilmenevistä lihasoireista vakavaan ja mahdollisesti useasta elinjärjestelmästä peräisin olevaan oireiluun. Jälkimmäinen tilanne on tyypillinen lapsilla ja vastasyntyneillä, ja heillä esiintyy myös varhaisessa vaiheessa kuolemaan johtavia tautimuotoja.

Lihassairauksien diagnostiikassa käytetään tyypillisesti veri- ja virtsakokeita, lihas-koepalasta tehtäviä tutkimuksia, lihassähkötutkimusta eli elektromyografiaa (EMG), molekyyli- ja geenitestejä sekä erilaisia rasituskokeita. Tyypillistä on, että monien tutkimusten tulokset ovat metabolisissa lihassairauksissa normaaleja tai antavat korkeintaan viitteitä diagnostiikan suunnasta. Niiden avulla ei useinkaan voida spesifisesti määrittää oireilun taustalla olevaa sairautta.

Tässä työssä perehdyn kirjallisuuden avulla metabolisiin lihassairauksiin ja niiden esiintyvyyteen Suomessa ja muualla sekä lihassairauksien diagnostiikassa käytettäviin menetelmiin. Esittelen myös Kuopion yliopistollisessa sairaalassa (KYS) vuoden 2008 lopusta käytössä olleen uuden tutkimusprotokollan, jota käytetään lihasaineenvaihdunnan häiriöiden seulontaan. Lisäksi työ sisältää yhteenvedon loppuvuoden 2008 sekä huhtikuun 2010 välisenä aikana tämän uuden protokollan mukaan tutkituista potilaista sekä tutkimuksissa saaduista tuloksista. Yhteenvedon on tarkoitus tulla Kuopion yliopistollisen

sairaalan Kliinisen fysiologian ja isotooppilääketieteen yksikön henkilökunnan käyttöön. Metabolisten lihassairauksien harvinaisuudesta johtuen puolentoista vuoden aikana seurantatutkimuksiin osallistui ainoastaan kymmenen potilasta. Tutkittujen potilaiden vähäisen määrän vuoksi vain osa yksikön henkilökunnasta on osallistunut tutkimusten suorittamiseen. Yhteenvedon tarkoituksena onkin esitellä tutkimuksiin osallistuneet potilaat sekä tutkimuksissa saadut tulokset myös muulle yksikön henkilökunnalle.

2. LUUSTOLIHAKSEN ENERGIA-AINEENVAIHDUNTA

2.1. Yleistä

Luustolihas käyttää energianlähteenään lihakseen varastoitunutta glykokeenia, veren glukosia ja vapaita rasvahappoja sekä maksan valmistamia ketoaineita. Glykokeeni on glukosin varastomuoto soluissa, ja sitä on elimistössä lihasten lisäksi lähinnä maks soluissa. Lihakseen käyttämä pääasiallinen energianlähde eri tilanteissa riippuu lihasaktiivisuuden tasosta. Levossa lihas saa tarvitsemansa energian lähinnä rasvakudoksesta vapautuneista rasvahapoista sekä ketoaineista. Rasituksessa lihakseen pääasiallisina energianlähteinä toimivat puolestaan veren glukosia ja vapaat rasvahapot. Näiden suhteellinen osuus energiantuotannosta riippuu rasituksen voimakkuudesta ja kestosta. Kun rasituksen intensiteetti on matala tai kohtuullinen tai kun rasitus on pitkäkestoista, ovat rasvahapot lihakseen tärkein energianlähde. Voimakkaassa lihasrasituksessa suurempi osa lihakseen tarvitsemasta energiasta on puolestaan peräisin glukosin aineenvaihdunnasta (McArdle ym. 2000, Rhoades ja Pflanzner 2003, Burr ym. 2008, Nelson ja Cox 2008).

Levossa ja kohtuullisessa rasituksessa lihas saa suurimman osan tarvitsemastaan energiasta aerobisesta aineenvaihdunnasta. Maksimaalisessa rasituksessa aerobinen aineenvaihdunta ei kuitenkaan kykene yksinään tuottamaan riittävästi energiaa lihakseen tarpeisiin. Lihakseen varastoituneen glykokeenin pilkkoutumiseen perustuvan anaerobisen energiantuotannon avulla pystytään energiaa tuottamaan nopeammin, ja se täydentääkin muiden energianlähteiden muodostamaa perusenergiantuotantoa maksimaalisen rasituksen aikana. Anaerobinen energiantuotanto vastaa pääasiassa lihakseen energiantuotosta, kun rasituksen intensiteetti on suuri, kuten juoksussa, tai kun lihas tekee jatkuvaa isometristä työtä, kuten raskaita taakkoja nostettaessa. Lihasglykokeeni on lisäksi tärkeä energialähde lihassoluille rasituksen varhaisissa vaiheissa (McArdle ym. 2000, Rhoades ja Pflanzner 2003, Nelson ja Cox 2008).

2.2. Glykokeeniaineenvaihdunta

2.2.1. Aerobinen aineenvaihdunta

Glykokeeni toimii lihaksissa nopeana energialähteenä sekä aerobisessa että anaerobisessa aineenvaihdunnassa. Termi glykogenolyysi tarkoittaa kemiallisten reaktioiden sarjaa, jonka seurauksena soluun varastoitunut glykokeeni pilkkoutuu glukoosiksi. Glykolyysi puolestaan kuvaa sarjaa reaktioita, jotka muuttavat glukoosin edelleen pyruvaatiksi (McArdle ym. 2000, Rhoades ja Pflanzner 2003, Nelson ja Cox 2008).

Glykogenolyysi tapahtuu solulimassa, ja siihen osallistuu kolme eri entsyymiä. Glykokeenin pilkkomisen aloittaa glykokeenifosforylaasi, jota on elimistössä kolmea eri muotoa. Entsyymien L-muotoa esiintyy maksassa, B-muotoa aivoissa sekä sydämessä ja M-muotoa (myofosforylaasi) lihaksessa. Normaalisti kypsässä lihassolussa on vain entsyymin M-muotoa. Muut glykogenolyysiin osallistuvat entsyymit ovat debranching-entsyymi, joka osallistuu glykokeenin pilkkomiseen sen haarakohdissa, sekä fosfoglukomutaasi (DiMauro ym. 2002, Nelson ja Cox 2008).

Glykokeenin pilkkoutuessa syntynyt glukoosi siirtyy solulimassa tapahtuvaan glykolyysiin ja voi näin toimia lähtöaineena solun energianlähteen, adenosiniitriposfaatin (ATP), tuotossa. Glykolyysissä glukoosista muodostuu pyruvaattia. Tilanteissa, joissa luustolihas saa energiansa pääasiassa aerobisesta aineenvaihdunnasta, pyruvaatti muutetaan edelleen asetyylikoentsyymi-A:ksi. Tämä puolestaan siirtyy mitokondrion yhdeksän reaktiota käsittävään sitruunahappokiertoon, joka tuottaa nikotiiniamidiadeniininidinukleotidia (NADH) ja flaviinadeniininidinukleotidia (FADH₂). NADH:a syntyy lisäksi glykolyysissä. NADH ja FADH₂ ovat elektroninsiirtäjiä, joiden tehtävänä on luovuttaa elektroneja mitokondrion hengitysketjulle ATP:n tuotantoa varten (Rhoades ja Pflanzner 2003, Nelson ja Cox 2008).

2.2.2. Anaerobinen aineenvaihdunta

Maksimaalisessa lihasrasituksessa aerobinen energiantuotanto ei kykene vastaamaan luustolihasen energiantarpeisiin. Rajoittavana tekijänä on tällöin lähinnä riittämätön ve-

renvirtaus ja tämän seurauksena riittämätön hapen ja energianlähteiden kulkeutuminen lihassoluihin. Anaerobinen energiantuotanto perustuu lihakseen varastoituneen glykogeenin pilkkoutumiseen maitohapoksi käymisprosessin kautta. Tällöin glykolyysissä syntynyt pyruvaatti muutetaan laktaattidehydrogenaasin katalysoimassa reaktiossa maitohapoksi. Maitohappokäymisen avulla lihas pystyy tuottamaan energiaa nopeammin kuin aerobisen aineenvaihdunnan avulla olisi mahdollista. Lihaskyogeenin suhteellisen vähäinen määrä kuitenkin rajoittaa energian saatavuutta maksimaalisen lihasrasituksen aikana. Lisäksi laktaatin, maitohapon ionisoituneen muodon (Lääketieteen termit 2007), kertyminen lihakseen ja tästä seuraava lihassolujen pH:n lasku vähentävät lihaksen tehokkuutta (Darras ja Friedman 2000a, DiMauro ym. 2002, Burr ym. 2008, Nelson ja Cox 2008).

2.3. Rasva-aineenvaihdunta

Rasvahappojen hapettumiseen tarvittavat entsyymit sijaitsevat mitokondrion matriksissa. Korkeintaan 12 hiiltä sisältävät rasvahapot kulkeutuvat mitokondrioon suoraan sen kalvojen läpi, mutta tätä pidemmät vaativat kulkeutuakseen erityisen kuljetusmekanismin, karnitiinisukkulaa. Tämän muodostavat mitokondrion kalvoilla sijaitsevat entsyymit, asetyylikoentsyymi-A-syntetaasit sekä karnitiinipalmitoyylitransferaasi I ja II, jotka katalysoivat kolmea entsyymaattista reaktiota. Sukkulan toinen vaihe vaatii tapahtuakseen lisäksi karnitiinia, johon rasvahapot lyhytaikaisesti sitoutuvat (Nelson ja Cox 2008).

Rasvahappojen mitokondriaalisessa β -oksidatiossa rasvahapoista poistetaan kahden hiilen pituisia yksiköitä. Reaktion lopputuloksena muodostuu asetyylikoentsyymi-A:ta, kun koentsyymi-A liittyy näihin kahden hiilen pituisiin yksiköihin. β -oksidatio jatkuu, kunnes koko rasvahappomolekyyli on hajotettu asetyylikoentsyymi-A:ksi, joka puolestaan siirtyy sitruunahappokiertoa. β -oksidatio, kuten sitruunahappokierto, tuottaa NADH:a ja FADH_2 :a, jotka kuljettavat elektroneja mitokondrion hengitysketjulle (McArdle ym. 2000, Rhoades ja Pflanzner 2003, Nelson ja Cox 2008).

2.4. Mitokondrion hengitysketju

Mitokondrion hengitysketju, kuten sitruunahappokierto, on yhteinen aineenvaihduntareitti rasvojen ja hiilihydraattien hapetuksessa. Hengitysketju siirtää NADH:n ja FADH_2 :n luovuttamat elektronit hapelle. Termi oksidatiivinen fosforylaatio viittaa tähän elektronien siirtoon liittyvään ATP:n muodostukseen. Aerobisissa olosuhteissa mitokondrion hengitysketju tuottaa suurimman osan solun käyttämästä energiasta (McArdle ym. 2000, Rhoades ja Pflanzner 2003, Nelson ja Cox 2008).

Hengitysketju koostuu neljästä kompleksista: NADH-dehydrogenaasi, sukkinaattidehydrogenaasi, sytokromi-bc1-kompleksi eli ubikinoni-sytokromi-c-oksidoreduktaasi ja sytokromi-c-oksidaasi. Nämä sijaitsevat mitokondrion sisäkalvolla ja toimivat elektroninsiirtäjinä. Komplekseille elektroneja luovuttavia NADH:a ja FADH_2 :a syntyy glykolyysissä, rasvahappojen β -oksidaatiossa ja sitruunahappokierrossa. Elektronit siirtyvät kompleksilta toiselle, ja lopulta ketjun viimeisessä vaiheessa sytokromi-c-oksidaasi luovuttaa ne hapelle. Elektronien siirto NADH:lta ja FADH_2 :lta hapelle vapauttaa energiaa, joka käytetään ATP:n muodostukseen (Rhoades ja Pflanzner 2003, Nelson ja Cox 2008).

2.5. Myoadenylaattideaminaasi

Myoadenylaattideaminaasi (MAD) on adenosiinimonofosfaattideaminaasin (AMPD) lihaksissa esiintyvä isoformi. Se osallistuu puriininukleotidien aineenvaihduntaan, ja sillä on tärkeä rooli luustolihasen elinkelpoisuuden säilyttämisessä rasituksen aikana. Lihasarituksessa ATP hajoaa adenosinidifosfaatiksi (ADP) vapauttaen lihaksen tarvitsemää energiaa. Tavallisesti ATP:n tuotanto eli ADP:n muuttaminen jälleen ATP:ksi on riittävän tehokasta ylläpitämään solun ATP-pitoisuutta ja täten myös elinkelpoisuutta. Kuitenkin tilanteissa, joissa solun energiantarve väliaikaisesti ylittää sen energiantuotantokyvyn, solun ATP-pitoisuus laskee (Gross 1997, Hancock ym. 2006).

Adenylaattikinaasi rajoittaa ADP:n kertymistä soluun, kun ATP:n kulutus on riittävän suurta aiheuttamaan solun ATP-pitoisuuden laskun. Adenylaattikinaasi katalysoi reaktiota, jossa kaksi ADP-molekyyliä muodostaa yhden ATP- ja yhden adenosiinimonofosfaattimolekyylin (AMP). Myoadenylaattideaminaasin tehtävänä puolestaan on estää

AMP:n kertymistä hajottamalla AMP inosiinimonofosfaatiksi (IMP) ja ammoniumiksi. Tämä reaktio on ammoniumtuotannon lähde lihasrasituksen aikana (Gross 1997, Hancock ym. 2006).

3. METABOLISET LIHASSAIRAUDET

3.1. Yleistä

Metaboliset lihassairaudet eli myopatiat ovat monimuotoinen ryhmä sairauksia, jotka johtuvat luustolihaslujen energiantuotannon häiriöistä. Suurin osa sairauksista on seurausta perinnöllisistä poikkeavuuksista ATP:n tuotantoon osallistuvissa entsyymeissä. Entsyymipoikkeavuudet voivat aiheuttaa häiriöitä joko glykokeeni- tai rasva-aineenvaihduntaan tai mitokondrion hengitysketjun toimintaan. Toisinaan myös puriiniaineenvaihduntaan osallistuvan myoadenylaattideaminaasin puutosta pidetään aineenvaihdunnallisena lihassairautena. Entsyymipoikkeavuuksia aiheuttavat DNA-mutaatiot ovat joko tumassa tai mitokondriossa sijaitsevien geenien pistemutaatioita tai uudelleenjärjestäytymiä. Osa metabolisista lihassairauksista on hankittuja sairauksia (Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

Sairaudet ilmenevät erilaisina hermostosta ja lihaksista peräisin olevina eli neuromuskulaarisina oireina, sillä nämä kudokset kärsivät herkimmin energian puutteesta (Pihko ym. 1992, Oldfors ja Tulinius 2003, Zeviani ja DiDonato 2004). Taudinkuvat eri sairauksien välillä ja eri ikäryhmissä vaihtelevat. Aikuisiällä tyypillisiä ovat rasituksessa ilmenevät palautuvat lihasoireet eli heikentynyt rasituksen sieto ja lihasten herkkä väsyvyys sekä lihaskivut, -kouristukset ja -jäykkyys. Etenevää lihasheikkoutta lähinnä proksimaalisissa lihaksissa esiintyy harvemmin. Energiantuotannon häiriö voi lisäksi johtaa rabdomyolyysiin eli luustolihasen vaurioitumiseen, josta seuraa myoglobiinuria eli lihaksen sisältämän myoglobiinin erittyminen virtsaan (Lääketieteen termit 2007). Seurauksena voi olla akuutti munuaisten vajaatoiminta. Lapsilla ja vastasyntyneillä metabolisiin lihassairauksiin sitä vastoin liittyy vakavia lihasten ulkopuolisia ilmentymiä. Näissä ikäryhmissä esiintyy yleisesti vähentynyttä lihasjänteyttä sekä useista elinjärjestelmistä, kuten maksa- ja aivoista, peräisin olevaa oireilua (Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

3.2. Glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöt

3.2.1. Yleistä

Nykyään tunnetaan yksitoista (I–XI) glykokeeniaineenvaihdunnan häiriötä eli glykogenoosia, joiden kliiniset kuvat vaihtelevat sairauden taustalla olevan entsyymipoikkeavuuden mukaan. Myopaattisissa tautimuodoissa luustolihasen glykogenolyysi tai glykolyysi on estynyt, jolloin oireina ovat yleensä lihasten nopea väsyminen rasituksessa sekä lihaskouristukset. Heikentynyt rasituksen sieto ilmenee erityisesti lyhytkestoisessa intensiivisessä rasituksessa, kuten raskaiden painojen nostaminen, tai submaksimaalisessa pidempikestoisessa rasituksessa, kuten juoksu tai portaiden nousu. Näissä tilanteissa luustolihas on riippuvainen anaerobisesta energiantuotannosta. Glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöt periytyvät autosomissa peittyvästi lukuun ottamatta glykogenooseja IX ja IXa, jotka periytyvät X-kromosomiin kytkeytyneenä (Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

3.2.2. McArdlen tauti

Myofosforylaasin puutos (McArdlen tauti eli glykogenoosi V) on tyypillinen esimerkki glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöstä, joka aiheuttaa yksinomaan lihasoireita (van Adel ja Tarnopolsky 2009). Sairaus puhkeaa yleensä myöhäislapsuudessa tai varhaisteini-iässä. Oireina ovat tavallisesti heikentynyt rasituksen sieto sekä rasituksen aiheuttamat lihaskivut, -kouristukset, -heikkous ja -jäykkyys. Myös myoglobiinuriaa saattaa esiintyä. Lihaskipua voi esiintyä missä tahansa lihaksessa. Oireet helpottavat levossa, jos rasitus on ollut kohtuullista, mutta intensiivisemmän tai pitkittyneen rasituksen jälkeen ne voivat kestää jopa useita päiviä. Oireita aiheuttavan rasituksen tyyppi ja aste kuitenkin vaihtelee potilaiden välillä ja jopa samalla potilaalla päivästä toiseen. Sairaus ei yleensä etene merkittävästi, mutta osalla potilaista esiintyy etenevää lihasheikkoutta 5–10 vuotta taudin puhkeamisen jälkeen (Angelini ym. 1996, Moxley ym. 2001).

Niin sanottu second wind -ilmiö on ominainen McArdlen taudille, eikä sitä esiinny muissa lihassairauksissa (Vissing ja Haller 2003). Tämä tarkoittaa sitä, että lyhyt lepo ensimmäisten rasituksen aiheuttamien lihasoireiden ilmaannuttua mahdollistaa rasituksen jat-

kamisen paremmin siedettynä. Potilaiden kokema rasituksen kuormittavuus vähenee, ja sydämen sykkeessä havaitaan laskua. Jos rasitusta jatketaan lihasoireilusta huolimatta ilman lepoa, voi seurauksena olla rhabdomyolyysi (DiMauro ym. 2002, Ørngreen ym. 2009).

McArdlen taudissa häiriintynyt lihasglykokeenin pilkkoutuminen ja vähäinen lihaksen ulkopuolisten energianlähteiden saatavuus johtaa lihaksen puutteelliseen energiansaantiin rasituksen ensimmäisten minuuttien aikana. Energiansaanti paranee, kun lihas rasituksen jatkuessa alkaa käyttää rasvahappoja sekä maksasta vapautuvaa glukoosia vaihtoehtoisina energianlähteinä. Lisäksi glukoosin soluun otto sekä glukoosin käyttö solun energianlähteenä ovat tehostuneita McArdlen taudissa (Nielsen ym. 2002, Robertshaw ym. 2008). Seurauksena on second wind -ilmiö noin 6–8 minuutin rasituksen jälkeen (Haller ja Vis-sing 2002, Ørngreen ym. 2009).

Kuten suurin osa glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöistä McArdlen tauti periytyy autosomissa peittyvästi. Noin 50 %:lla potilaista todetaan positiivinen sukuhistoria, jolloin joko heidän sisaruksensa tai toinen vanhemmistaan sairastaa kyseistä tautia (Angelini ym. 1996, DiMauro ym. 2002). Myofosforylaasia koodaava PYGM (phosphorylase, glycogen, muscle) -geeni, sijaitsee kromosomissa 11 (Lebo ym. 1984, DiMauron ym. 2002 mukaan). Tsujino ym. (1993) osoittivat McArdlen taudin geneettisen heterogeenisyyden kuvatessaan ensimmäiset kolme tautia aiheuttavaa pistemutaatiota. Tähän mennessä PYGM-geenissä on kuvattu yli 65 mutaatiota (Nogales-Gadea ym. 2007). Yleisin niistä on tymininukleotidin korvautuminen sytosiinilla kodonissa 50, mikä johtaa arginiini-aminohapon muuttumiseen lopetuskodoniksi (mm. Tsujino ym. 1993, El-Schahawi ym. 1996, Martín ym. 2001).

3.3. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt

3.3.1. Yleistä

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt johtuvat joko poikkeavuuksista mitokondriossa tapahtuvassa rasvahappojen β -oksidatiossa tai rasvahappojen kuljetuksessa mitokondrioon. Jälkimmäinen tilanne syntyy sekundaarisesti karnitiinin tai karnitiinipalmitoyylitransferaa-

sin (CPT) puutoksesta (Burr ym. 2008). Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt periytyvät tyypillisesti autosomissa peittyvästi, ja erilaisia tautitiloja on tähän mennessä kuvattu ainakin kaksitoista. Koska mutaatioita voi esiintyä lukuisissa eri entsyymeissä, häiriöt ovat ryhmänä suhteellisen tavallisia, vaikka yksittäiset sairaudet ovatkin harvinaisia (Kompore ja Rizzo 2008).

Lihaskivut ja lihasten herkkä väsyvyys ovat tyypillisiä oireita rasva-aineenvaihdunnan häiriöissä, mutta toisin kuin glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöissä akuutteja lihaskouristuksia ei esiinny (Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009). Aikuisilla sairaus saattaa lisäksi ilmetä etenevänä proksimaalisena lihasheikkoutena. Vastasyntyneillä ja lapsilla tyypillinen kliininen kuva sitä vastoin on yleistynyt, vähentynyt lihasjänteys ja huono menestyminen. Usein sairauksiin liittyy lisäksi sydänoireita ja toisinaan niillä on vaikutusta myös keskushermoston ja munuaisten toimintaan (Schaefer ym. 1996).

Oireita ilmenee tavallisesti pitkäkestoisessa kestävyystyypillisessä rasituksessa, ja rasituksen jatkaminen on mahdotonta. Myoglobiuriaa esiintyy usein myöhemmin samana tai seuraavana päivänä. Intensiivistä rasitusta potilaat sen sijaan kestävät yleensä lyhyitä aikoja vaikeuksitta. Oireita ilmeneekin tilanteissa, joissa rasvahappojen käyttö lihasten energianlähteenä on tärkeässä osassa. Tämän vuoksi myös muun muassa pidentynyt paasto ja infektiot saattavat aiheuttaa oireilua. Monet potilaista ovat oireettomia, kun aineenvaihdunnallista stressiä ei ilmene (Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöissä voi pidentyneen paaston tai muun aineenvaihdunnallisen stressin aikana esiintyä systeemisenä piirteenä hypoketoottinen hypoglykemia. Verensokeri on tällöin alle 3 mmol/l, plasman ketoaineiden pitoisuus on matala ja vapaiden rasvahappojen pitoisuus koholla. Kaksi viimeksi mainittua tilaa ovat seurausta maksan häiriintyneestä rasvahappojen β -oksidaatiosta. Maksa ei kykene paaston aikana muuttamaan rasvahappoja ketoaineiksi, jotka ovat erityisen tärkeä energianlähde aivoille. Elimistön glykokeenivarastot on kulutettu loppuun ja kudokset käyttävät glukoosia energianlähteenään, koska ketoaineita ei ole saatavilla vaihtoehtoiseksi energianlähteeksi. Seurauksena on verensokerin lasku. Tila voi lopulta johtaa monielinvaurioon, etenkin enkefa-

lopattiaan ja koomaan sekä mahdollisesti kuolemaan (Schaefer ym. 1996, Darras ja Friedman 2000a, Moxley ym. 2001).

3.3.2. Karnitiinipalmitoyylitransferaasi II:n puutos

Mitokondrion kalvoilla sijaitsevat karnitiinipalmitoyylitransferaasi I ja II (CPT I ja II) osallistuvat pitkäketjuisten rasvahappojen kuljettamiseen solulimasta mitokondrion matriksiin. CPT I -entsyymiä on kolmea eri muotoa, joista ainoastaan CPT I-B -muoto ilmenee luustolihaksessa. Tämän entsyymimuodon puutos voisi siten aiheuttaa lihaskasvainta, tosin tähän mennessä kyseisen entsyymin puutoksesta johtuvaa lihassairautta ei ole todettu. CPT II -entsyymiä sitä vastoin on elimistössä vain yhtä muotoa (Declercq ym. 1987, Woeltje ym. 1987, Price ym. 2002, Bonnefont ym. 2004).

CPT II:n puutos todetaan yleisemmin miehillä kuin naisilla, vaikka se periytyykin autosomissa peittyvästi. Tämä saattaa johtua siitä, että miehet harjoittavat pidempikestoista liikuntaa. CPT II:ta koodaava karnitiinipalmitoyylitransferaasi 2 (CPT2) -geeni sijaitsee kromosomissa yksi (Gellera ym. 1994). Siinä on tähän mennessä kuvattu 64 erilaista mutaatiota (Isackson ym. 2008), jotka aiheuttavat kolmea erityyppistä ja vakavuudeltaan vaihtelevaa tautimuotoa. Eri muodot luokitellaan sen mukaan, missä iässä sairaus puhkeaa ja mistä kudoksista sairaudelle tyypilliset oireet ovat peräisin. Vastasyntyneillä ilmenevä tautimuoto johtaa kuolemaan muutaman ensimmäisen elinkuukauden aikana. Oireiden perusteella kliininen kuva muistuttaa lapsilla ilmenevää muotoa. Näille tautimuodoille tyypillisiä oireita ja löydöksiä on esitetty taulukossa 1. Lapsilla ilmenevä tautimuoto puhkeaa useimmiten alle vuoden iässä ja siihen liittyy korkea kuolleisuus (Schaefer ym. 1996, Darras ja Friedman 2000b, Bonnefont ym. 2004, Burr ym. 2008).

TAULUKKO 1. Vastasyntyneiden ja lasten CPT II:n puutokselle tyypillisiä oireita ja löydöksiä.

Maksan suurentuma	Sydämen suurentuneisuus
Akuutti maksan vajaatoiminta	Dilatoiva tai hypertrofinen sydänlihassairaus
Hypoketoottinen hypoglykemia	Sydämen rytmi- ja johtumishäiriöt
Kohtaukset ja kooma	Rasvan kertyminen sydämeen, luustolihakseen ja muihin kudoksiin

Myöhemmällä iällä puhkeavan CPT II:n puutoksen vaikutukset rajoittuvat lihaksiin, eikä taudinkuva ole yhtä pahanlaatuinen kuin nuorella iällä puhkeavissa tautimuodoissa. Oireet alkavat tavallisesti alle 30 vuoden iässä. Potilailla esiintyy tyypillisesti lihaksissa kipuja, kouristuksia, jäykkyyttä, arkuutta ja heikkoutta sekä joskus rhabdomyolyysejä ja myoglobiuriaa. Suurin osa potilaista voi hyvin oireisten jaksojen välillä, mutta osalla on havaittavissa lievää lihasheikkoutta. Myös tässä tautimuodossa voi kuitenkin esiintyä kuolemaan johtavia komplikaatioita, kuten hengitysvajautta ja äkillistä munuaistiehytkuoliota (Schaefer ym. 1996, Darras ja Friedman 2000b, Burr ym. 2008).

3.3.3. Primaari karnitiinin puutos

Primaarin karnitiinin puutoksen syynä on häiriintynyt karnitiinin kulkeutuminen soluun. Tämä johtuu solukalvolla sijaitsevan karnitiinin OCTN2 (organic cation/carnitine transporter) -kuljettajaproteiinin puutoksesta. Seurauksena on pitkäketjuisten rasvahappojen aineenvaihdunnan häiriö, sillä karnitiini on välttämätön näiden kuljetukseen solulimasta mitokondrion matriksiin β -oksidaatioon (Darras ja Friedman 2000b, Bruno ja DiMauro 2008, Ohkuma ym. 2009). OCTN2-geeni sijaitsee kromosomissa viisi (Shoji ym. 1998).

Primaari karnitiinin puutos aiheuttaa etenevää proksimaalista lihasheikkoutta. Lisäksi potilaalla saattaa esiintyä heikentynyttä rasituksen sietoa, lihaskipuja tai myoglobiuriaa. Varhaislapsuudessa oireet ovat monimuotoisemmat. Niihin lukeutuvat huono ruokahalu,

ärtyisyys ja uneliaisuus sekä heikentynyt reagoitokyky, joka voi johtaa koomaan ja kuolemaan. Morfologisesti sairauteen liittyy vakava rasvan varastoituminen luustolihakseen, sydämeen ja maksaan. Myös sekundaarista karnitiinin puutosta on kuvattu (Darras ja Friedman 2000b, Bruno ja DiMauro 2008, Burr ym. 2008, Kompare ja Rizzo 2008).

3.3.4. β -oksidation entsyymipoikkeavuudet

Entsyymipoikkeavuuksia esiintyy useissa rasvahappojen β -oksidatioon osallistuvissa entsyymeissä, kuten dehydrogenaasientsyymeissä LCAD (long-chain acyl-coenzyme A (CoA) dehydrogenase), MCAD (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase) ja SCAD (short-chain acyl-CoA dehydrogenase). Sairaudet puhkeavat tavallisesti lapsuudessa ja niillä on vakavia, useisiin elinjärjestelmiin kohdistuvia vaikutuksia. Vaikka eri entsyymipoikkeavuudet saattavatkin aiheuttaa samankaltaisia oireita, kullakin sairaudella on sille tyypilliset kliiniset ominaispiirteensä. Tyypillisesti oireet ovat seurausta häiriön vaikutuksista sydämen, maksan, lihasten ja keskushermoston toimintaan. Ympäristötekijöillä on vaikutusta sairauksien ilmentymiseen, sillä sama entsyymipoikkeavuus saattaa aiheuttaa yhdellä potilaalla pääasiassa lihasoireita ja toisella maksan tai sydämen toimintahäiriöistä johtuvia oireita (Schaefer ym. 1996, Darras ja Friedman 2000b, Gregersen ym. 2004, Burr ym. 2008).

3.4. Mitokondriotaudit

3.4.1. Yleistä

Mitokondriotaudit johtuvat häiriöistä mitokondriaalisen hengitysketjun toiminnassa. Soluihin kohdistuvat vaikutukset ovat pääasiassa seurausta aerobisen energiantuotannon vähenemisestä ja solujen energian puutteesta. Tämän lisäksi soluissa on havaittavissa lisääntynyt soluja vahingoittavien vapaiden radikaalien, kuten superoksidin, hydroksyyli-radikaalin ja peroksinitraatin, tuotanto (Pihko ym. 1992, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

Mitokondriotaudit käsittävät hajanaisen joukon erilaisia kliinisiä taudinkuvia. Tavallisin sairaus aiheuttaa erilaisia neuromuskulaarisia oireita, vaikka oireet voivatkin olla

peräisin melkein mistä tahansa elimestä (taulukko 2). Sairauden aiheuttama vaurio voi lisäksi esiintyä vain yhdessä kudoksessa tai elimistön rakenteessa, kuten näköhermossa, tai se voi aiheuttaa laajempia vaurioita elimistössä. Laajemmat vauriot ilmenevät oireyhtyminä, joissa ovat mukana useat elinjärjestelmät. Oireet liittyvät useimmiten lihaksiston, sydämen ja aivojen toimintahäiriöihin, jolloin käytetään enkefalomyopatioiden tai kardiomyopatioiden termejä (Pihko ym. 1992, Oldfors ja Tulinius 2003, Zeviani ja Di-Donato 2004).

TAULUKKO 2. Mitokondriotaudeissa esiintyviä oireita ja löydöksiä (Pihko ym. 1992, Lääketieteen termit 2007).

Lihäs	Lihäsväsyvyys ja -heikkous
	Surkastuminen
Aivot	Henkisen suorituskyvyn lasku
	Hapuilevat liikkeet, pakkoliikkeet
	Kouristukset
	Lihasnäkökyky
	Infarktit eli verisuonitukokset
	Tyvitumakemuutokset
	Surkastuminen
	Sensorineuraalinen kuulovamma
	Maksakooma
Maksa	Maksaentsyymiarvojen suureneminen
	Rasvamaksa
Luuydin	Anemia, granulo- tai trombositopenia
Silmät	Silmälihashalvaus, silmäluomien riippuminen eli ptoosi
	Verkkokalvon rappeuma
	Näköhermon surkastuma
Sydän	Sydänlihassairaus
	Johtumishäiriöt
Munuaiset	Fanconi-tyyppinen tubulusvaurio
Endokrinologiset muutokset	Lyhytkasvuisuus
	Infertiiliys
	Viivästynyt puberteetti
	Hypoparatyreoosi
	Diabetes
	Eksokriininen haiman toiminnanvaja

Mitokondriotauti voi puhjeta missä iässä tahansa. Imeväisiässä sairaus ilmenee usein lihasvelttoutena ja vakavana psykomotorisen kehityksen viivästymisenä. Leikki-ikäisillä havaitaan puolestaan tavallisesti keskushermosto-oireita ja hidastunutta kasvua. Nuorille ja aikuisille tyypillisiä ovat lihassairauden merkit, kuten heikentynyt rasituksen sieto, sekä vaihtelevat ja etenevät silmälihas- ja keskushermosto-oireet. Tyypillisesti sairaus etenee nopeasti, ja sairastuneiden kudosten määrä lisääntyy ajan kuluessa. Keskushermosto on yleensä osallisena sairauden myöhäisessä vaiheessa. Oireiden luonne, sairauden kliininen kulku ja vakavuus vaihtelevat kuitenkin eri potilaiden välillä ja jopa yksittäisellä potilaalla (Pihko ym. 1992, Munnich ym. 1996, Oldfors ja Tulinius 2003, Zeviani ja DiDonato 2004).

Mitokondriotaudeissa lihaskudoksessa on usein, mutta ei aina, havaittavissa näille taudille ominaisia morfologisia muutoksia. Tärkein löydös on lihassyiden muuttuminen niin sanotuiksi repalesyiksi (ragged red fibers eli RRFs). Näissä syissä on havaittavissa epänormaalia mitokondrioiden kerääntymistä solukalvon alle. Elektronimikroskooppitarkastelussa mitokondrioiden voidaan havaita olevan poikkeuksellisen kookkaita sekä rakenteeltaan poikkeavia. Monissa taudeissa jääleikevalmisteessa havaitaan lisäksi soluliiman glykokeenin ja rasvapisaroiden määrän lisääntymistä. Tämä johtuu hengitysketjun toimintahäiriön aiheuttamasta rasvojen ja glykokeenin kertymisestä soluihin. Luustolihasen lisäksi morfologisia muutoksia voidaan nähdä aivokudoksessa, jos taudinkuvaa hallitsevat keskushermosto-oireet. Mitokondriomuutoksia esiintyy myös esimerkiksi munuaisissa, maksassa ja sydänlihaksessa (Pihko ym. 1992, Zeviani ja DiDonato 2004).

3.4.2. Kliiniset oireyhtymät

Krooninen etenevä eksterni silmälihashalvaus (chronic progressive external ophthalmoplegia eli CPEO) puhkeaa tavallisesti toisella tai kolmannella vuosikymmenellä. Silmälihashalvaus ilmenee silmien liikerajoituksena ja silmäluomien riippumisena eli ptoosina. Lisäksi potilaalla voi ilmetä muita oftalmologisia poikkeavuuksia, kuten verkkokalvon pigmenttirappeumaa, ja neurologisia oireita. Lihassairauden oireina voi esiintyä heikentynyttä rasituksen sietoa sekä raajojen voimattomuutta. Usein sairauteen liittyy taudinkuvaa täydentävinä piirteinä diabetes sekä kuulon heikentyminen. Nämä voivat joskus edel-

tää vuosilla neuromuskulaaristen oireiden puhkeamista. Taudinkulku on yleensä hyvänlaatuinen ilman riskiä muiden kudosten tai elinten myöhemmästä sairastumisesta (Pihko ym. 1992, Simon ja Johns 1999, Oldfors ja Tulinius 2003, Zeviani ja Di Donato 2004).

Kearns-Sayren oireyhtymä luetaan usein kuuluvaksi osaksi CPEO-oireyhtymää. Tauti puhkeaa tyypillisesti ennen 20 vuoden ikää ja siihen liittyy etenevä eksterni silmälihashalvaus, verkkokalvon pigmenttirappeuma sekä ainakin yksi seuraavista: sydämen johtumishäiriö, ataksia tai selkäydinnesteen lisääntynyt valkuaisainepitoisuus. Lisäksi potilaalla voi olla kuulon heikentymistä, lyhytkasvuisuutta, raajojen lihasheikkoutta sekä hormonaalisina häiriöinä diabetes, lisäkilpirauhasten vajaatoiminta, kasvuhormonin puutos ja epäsäännölliset kuukautiset. Taudin ennuste on huono. Potilaat menehtyvät usein 10–15 vuotta sairauden puhkeamisen jälkeen sydämen johtumishäiriöön, sydänlihassairauteen tai hengitysvajaukseen (Pihko ym. 1992, Hirano ja DiMauro 1996, Oldfors ja Tulinius 2003).

Pearsonin oireyhtymälle on kliinisesti ominaista imeväisiässä alkava sideroplastinen anemia, luuytimen vakuolisaatio ja haiman eksokriininen vajaatoiminta. Viimeksi mainittu johtaa ravinnon imeytymishäiriöön ja ripuliin. Lisäksi potilaalla saattaa olla neuromuskulaarisia oireita, etenevä maksasairaus, subtotaali nukkalisäkkeiden surkastuminen, diabetes sekä munuaistiehytvaurio. Sairauden ennuste on huono, ja monet potilaat kuolevat alle kolmevuotiaana maksan vajaatoimintaan tai sepsikseen. Eloonjääneille saattaa kehittyä myöhemmin Kearns-Sayren oireyhtymä (Oldfors ja Tulinius 2003, Garçon 2006).

MERRF (myoclonic epilepsy with ragged red fibers) puhkeaa tyypillisesti murrosiässä tai varhaisessa aikuisiässä ja ilmenee myoklonisena epilepsiana ja ataksiana. Siihen saattaa liittyä myös dementiaa, kuulon heikentymistä, näköhermon surkastumaa, silmäluomien riippumista sekä lihasheikkoutta. Sairaus on etenevä, mutta sen vaikeusaste, ja tästä johtuen myös ennuste, vaihtelee suuresti. Taudin myöhäisemmissä vaiheissa potilaalle saattaa kehittyä sydänlihassairaus (Leonard ja Schapira 2000, Oldfors ja Tulinius 2003, Lombès 2006c).

MELAS (mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes) -oireyhtymän oireet alkavat tavallisesti lapsuudessa tai nuoruudessa. Potilailla esiintyy uneliaisuutta, aivotoimintojen heikentymistä, oksentelua sekä voimakasta päänsärkyä. Toisinaan voi esiintyä vakavia yleistyneitä kohtauksia sekä aivohalvauksen kaltaisia jaksoja, jotka ilmenevät hemipareesina, kortikaalisena sokeutena sekä näkökentän toisen puoliskon puutoksena. Sairauden edetessä potilaat voivat sokeutua ja kuuroutua ja heillä saattaa ilmetä vakava lihassairaus. Myös muistioireet, hapuilevat liikkeet ja diabetes ovat yleisiä MELAS-oireyhtymää sairastavilla. Sairauden ennuste on huono, ja potilaat saattavatkin kuolla aivohalvauksen kaltaiseen kohtaukseen (Pihko ym. 1992, Leonard ja Schapira 2000, Oldfors ja Tulinius 2003, Lombès 2006b).

Leberin perinnöllinen näköhermon sairaus (Leber's hereditary optic neuropathy eli LHON) johtaa sokeutumiseen myöhäisessä murrosiässä tai nuorella aikuisiällä. Noin 80 % tautiin sairastuneista on miehiä. Potilas menettää ensin nopeasti tarkan näön toisesta silmästään, ja myöhemmin sama toistuu toisessa silmässä. Toipuminen on epätodennäköistä. Silmän tähyksessä nähdään mikroangiopatiaa sekä näköhermon nystyn ympärillä olevien hermosyykerrosten turpoamista. Myöhemmin kehittyy näköhermon surkastuma. Vaikka sairaus tavallisesti rajoittuu silmään, siihen voi liittyä oireettomia sydämen johtumishäiriöitä ja enkefalopatiaa. Osa henkilöistä, joilla on kyseinen tautimutaatio, on mutaation oireettomia kantajia (Pihko ym. 1992, Leonard ja Schapira 2000, Oldfors ja Tulinius 2003).

Leigh'n tauti eli subakuutti nekrotisoiva enkefalomyelopatia puhkeaa yleensä varhaislapsuudessa. Sille on ominaista kehityksen taantuminen, epilepsia, näön ja kuulon heikentyminen, vähentynyt lihasjänteys sekä hapuilevat ja pakkoliikkeet. Lisäksi neuropatia ja lihassairaus ovat tavallisia. Tietokonetomografia- tai magneettikuvauksessa voidaan nähdä sairaudelle tyypillisenä piirteenä tyvitumakkeiden tiheyden vähenemistä. Leigh'n tauti on etenevä sairaus ja sen ennuste on huono. Monet potilaista menehtyvät hyvin varhaisessa vaiheessa (Pihko ym. 1992, Smeitink ym. 2001, Oldfors ja Tulinius 2003). Leigh'n taudin lievempi ilmenemismuoto on NARP (neuropathy, ataxia, retinitis pigmentosa) -oireyhtymä (Santorelli ja Tessa 2004, Lombès 2006a).

3.4.3. Periytyminen

Mitokondriotauteja aiheuttavat hengitysketjun toimintahäiriöt johtuvat tavallisesti periytyistä tai hankituista mutaatioista joko hengitysketjun synteesiä tai toimintaa säätelevissä geeneissä. Näihin toimintoihin osallistuvia geenejä on sekä tuman DNA:ssa että mitokondriaalisessa DNA:ssa (mtDNA). Mitokondriotauteja aiheuttavia mutaatioita voikin esiintyä molemmissa genomeissa. Erityisesti hengitysketjun kompleksit sisältävät sekä tuman että mitokondrion DNA:n koodaamia rakenneosia. Mitokondrion toimintahäiriöön voivat lisäksi johtaa esimerkiksi mutaatiot geeneissä, jotka osallistuvat mtDNA:n rakenteen ja toiminnan säätelyyn (Simon ja Johns 1999, Leonard ja Schapira 2000, Zeviani ja Di Donato 2004).

Mitokondriaalisen DNA:n mutaatiot voivat olla joko perittyjä pistemutaatioita tai laajoja, useita geenejä käsittäviä ja usein satunnaisia DNA:n uudelleenjärjestäytymisiä. Tällaisia ovat esimerkiksi osittaiset DNA:n deleetiot eli häviämät tai duplikaatiot eli kromosomin osan kahdentumat (Lääketieteen termit 2007). Mitokondriaalisen DNA:n mutaatiot voivat periytyä ainoastaan äidiltä, sillä lapsi saa kaikki mitokondrionsa äidiltään (Leonard ja Schapira 2000, Smeitink ym. 2001, Zeviani ja Di Donato 2004).

Tuman DNA:ssa esiintyvillä mutaatioilla voi olla monentyyppisiä vaikutuksia. Ne voivat aiheuttaa poikkeavuuksia hengitysketjun kompleksien rakenteeseen tai proteiineihin, jotka ylläpitävät ja säätelevät hengitysketjun kompleksien homeostaasia ja stabiiliutta. Lisäksi mutaatiot voivat häiritä tuman ja mitokondrion perintöaineuksen välistä viestien välitystä (Smeitink ym. 2001, Oldfors ja Tulinius 2003).

3.5. Myoadenylaattideaminaasin puutos

Myoadenylaattideaminaasin puutos (myoadenylate deaminase deficiency eli MADD) on puriininukleotidiaineenvaihdunnan häiriö. Entsyymipuutoksen on perinteisesti ajateltu aiheuttavan pääasiassa heikentynyttä rasituksen sietoa, joka ilmenee rasituksen aikaansaamina yleistyneinä lihaskipuina ja -kouristuksina sekä lihasten herkkänä väsymisenä

(Gross 1997, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009). Tilaan on jopa kuvattu liittyvän vakavia rasituksen jälkeisiä rabdomyolyysyjä (Zimmer ym. 1991, Baumeister ym. 1993). Rasituksen aiheuttaman lihassairauden lisäksi MADD:een ei selkeästi liity muita neuromuskulaarisia oireita. Sen aiheuttamat kliiniset taudinkuvat kuitenkin vaihtelevat, ja suurin osa potilaista on oireettomia, joten on epäselvää, mikä on mutaation yhteys kliinisiin oireisiin (Sabina 1996, Moxley ym. 2001).

Tarnopolsky (2001) ja Hanisch (2008) tutkimusryhmineen ovat osoittaneet, ettei myoadenylaattideaminaasia koodaavan adenosiinimonofosfaattideaminaasi 1 (AMPD1) -geenin mutaatioiden suhteen homotsygoottien ja terveiden henkilöiden välillä ole eroa rasituksen aiheuttamassa oireilussa tai rasituksen siedossa. Lisäksi Verzijlin ym. (1998) ja Hanischin ym. (2008) mukaan MADD:ta aiheuttavien mutaatioiden esiintyvyydessä ei ole havaittavissa eroa terveiden ja lihasoireilusta kärsivien henkilöiden välillä. Onkin mahdollista, että AMPD1-geenin mutaatio on kliinisesti merkityksetön polymorfia. Toisaalta Fischerin ym. (2007) mukaan AMPD1-geenin mutaatiot ovat yhteydessä heikentyneeseen suoriutumiseen Wingaten testissä, jossa tutkittava polkee 30 sekuntia polkupyöräergometrillä maksimaalisella nopeudella. Yhteyden MADD:n ja heikentyneen suorituskyvyn välillä ovat osoittaneet myös muun muassa de Ruiter (2002) ja Rico-Sanz (2003) tutkimusryhmineen.

MADD:ta esiintyy myös potilailla, joilla on todettu jokin muu lihassairaus, jolloin kyseessä saattaa olla sairauden sekundaarinen muoto (Darras ja Friedman 2000b, van Adel ja Tarnopolsky 2009). Verzijlin ym. (1998) aineiston mukaan MADD:a aiheuttavien mutaatioiden esiintyvyydessä ei kuitenkaan ole havaittavissa eroa muita lihassairauksia sairastavien ja terveiden henkilöiden välillä. Lisäksi primaarisen ja sekundaarisen MADD:n taustalla on sama DNA-poikkeavuus, joten on epätodennäköistä, että muut lihassairaudet aiheuttavat MADD:ta sekundaarisella mekanismilla.

Myoadenylaattideaminaasia koodaava AMPD1-geeni sijaitsee kromosomissa yksi (Sabina ym. 1990), ja MADD aiheutuu tavallisesti tämän geenin C34T-mutaatiosta. Mutaatio johtaa sytosiininukleotidin korvautumiseen tymiinillä nukleotidissa 34 sekä tästä seuraavaan CAA-kodonin muuttumiseen TAA-lopetuskodoniksi ja proteiinisynteesin ennenaikaiseen loppumiseen. Usein tämän mutaation kanssa samanaikaisesti esiintyy C143T-mutaatio, joka myös aiheuttaa sytosiinin korvautumisen tymiinillä. Tällä mutaatiolla ei

kuitenkaan ole merkitystä, koska C34T-mutaatio keskeyttää proteiinisynteesin jo varhaisemmassa vaiheessa. C34T-mutaatio esiintyy homotsygoottina muotona noin 2 %:lla ja heterotsygoottina muotona lähes 20 %:lla väestöstä (Mercelis ym. 1987, Verzijl ym. 1998, Rubio ym. 2000). Japanilaisilta mutaatiota ei ole löydetty (Morisaki ym. 1992).

4. METABOLISTEN LIHASSAIRAUKSIEN ESIINTYVYYS

Suomessa on kaikkiaan yli 10 000 eri lihastauteja sairastavaa potilasta, joista primäärisia lihastauteja sairastaa arvioiden mukaan yli 6000 potilasta. Näistä puolestaan noin 500 arvioidaan sairastavan mitokondriotauteja ja 50–100 muita metabolisia lihassairauksia. Arviot perustuvat kliiniseen kokemukseen ja ovat pikemminkin todellisia esiintymislukuja matalampia kuin korkeampia. Metabolisten lihassairauksien osalta etenkin mitokondriotautien todellinen esiintyvyys vaikuttaisi olevan näitä arvioita suurempi (Udd 2007). Sairaus luokitellaan Euroopan unionissa harvinaiseksi, jos sen esiintyvyys on alle 5/10 000 (Harvinaiset sairaudet).

Majamaa (1998) tutkimusryhmineen osoitti, että MELAS-tautia aiheuttavan A3243G-pistemutaation esiintyvyys Pohjois-Suomessa on yli 16,3/100 000. Heidän mukaansa näin korkea mutaation esiintyvyys viittaa siihen, että mitokondriotaudit saattavat muodostaa yhden suurimmista aikuisten neurogeneettisten sairauksien diagnoosiryhmistä. Lihasoireilua esiintyy noin puolella mutaation kantajista (Kärppä 2004). Udd (2007) arvioi, että mitokondriotautien esiintyvyys Suomessa on selvästi yli 10/100 000.

Chinneryn tutkimusryhmän (2000) mukaan mitokondriaalisen DNA:n mutaatioista johtuvien mitokondriotautien esiintyvyys aikuisilla on vähintään 6,57/100 000. Yleisin sairaus heidän aineistossaan oli LHON, jota esiintyi puolella potilaista. Suomessa yleinen MELAS-tautia aiheuttava A3243G-mutaatio oli sitä vastoin sairauden taustalla 14 %:ssa tapauksista. Kaikkiaan he osoittivat mitokondriaalisten DNA-mutaatioiden esiintyvyyden olevan väestössä vähintään 12,48/100 000. Tutkimus suoritettiin työikäiselle väestölle Koillis-Englannissa.

McFarland ym. (2002) epäilevät kuitenkin, että edellä mainitut esiintyvyyshluvut ovat todellisia mitokondriotautien esiintyvyyshlukuja pienempiä, koska tautien vaihtelevat kliiniset ilmentymät johtavat näiden alidiagnostiikkaan. Manwaring ym. (2007) saivat tutkimuksessaan MELAS-taudin A3243G-mutaation esiintyvyydeksi jopa 236/100 000 australialaisessa valkoihoisessa, yli 50-vuotiaassa väestössä. Heidän mukaansa tutkimustulokset viittaavat mutaation huomattavaan alidiagnostiikkaan.

Darinin ym. (2001) aineistossa mitokondriaalisten enkefalomyopatioiden ilmaantuvuudeksi alle 6-vuotiailla lapsilla Länsi-Ruotsissa saatiin 1/11 000 ja Leigh'n oireyhtymän ilmaantuvuudeksi 1/32 000. Mitokondriaalisen DNA:n mutaatioista johtuvien sairauksien esiintyvyys puolestaan alle 16-vuotiailla oli 1/90 000, joka on huomattavasti pienempi kuin Chinneryn ym. (2000) aineistossa esitetyt esiintymisluvut. Kanadassa vastaavasti hengitysketjun toimintahäiriöistä johtuvien mitokondriotautien ilmaantuvuudeksi on saatu 3/100 000 syntynyttä (Applegarth ym. 2000). Chinneryn tutkimusryhmän (2001) mukainen mitokondriotautien esiintyvyys aikuisilla Koillis-Englannissa. Lisäksi esimerkiksi MERRF:n arvioitu esiintyvyys on 0,9/100 000 ja LHON:n 6,5/100 000 (Prevalence of rare diseases: bibliographic data 2009).

Haller (2000) arvioi McArdlen taudin esiintyvyydeksi Yhdysvalloissa 1/100 000. Hänen mukaansa on kuitenkin todennäköistä, että tauti on yleisempi kuin arvioidaan. Mainittu esiintyvyys tarkoittaisi, että Suomessa tautia sairastavia potilaita olisi noin 50 (Rinne 2003). Lihastautiliitto (2009) on kuitenkin arvioinut potilasmäärän pienemmäksi, ja sen mukaan McArdlen tautipotilaita on Suomessa ehkä noin kaksikymmentä. Myös Ruotsissa taudin esiintyvyyden arvioidaan olevan Yhdysvaltoja alhaisempi (Lundblad ym. 2006). Kanadassa kaikkien glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöiden ilmaantuvuudeksi on puolestaan saatu noin 2,3/100 000 syntynyttä kohden vuodessa (Applegarth ym. 2000).

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöistä CPT II:n esiintyvyys on noin 1/300 000 (van Adel ja Tarnpolsky 2009). Aikuisilla esiintyvää myopaattista tautimuotoa on kuvattu yli 200 tapusta. Vastasyntyneiden kuolemaan johtavaa tautimuotoa on puolestaan kuvattu yli kymmenessä perheessä ja vakavaa lapsilla esiintyvää muotoa noin 20 perheessä (U.S. National Library of Medicine 2006). Primaarin karnitiinin puutoksen ilmaantuvuudeksi Japanissa on arvioitu 1/40 000 syntynyttä (Koizumi ym. 1999).

5. METABOLISTEN LIHASSAIRAUKSIEN DIAGNOSTIIKKA

5.1. Yleistä

Metabolista lihassairautta epäiltäessä tehtäviä pääasiallisia tutkimuksia ovat veri- ja virtsakokeet, lihaskoepalasta tehtävät värjäykset ja immunohistokemialliset tutkimukset, lihassähkö tutkimus eli elektromyografia (EMG), erilaiset rasituskokeet sekä molekyyli- ja geenitestit. Lihaskoepalasta saatavia näytteitä arvioidaan ensisijaisesti valo- ja tarvittaessa elektronimikroskoopilla. Tutkimukset keskitetään toimipisteisiin, joissa on kokemusta metabolisista lihassairauksista sekä osaamista näytteiden oikeanlaiseen keräämiseen ja käsittelyyn. Tutkimuksissa on monia vaiheita, joiden aikana esimerkiksi viivästykset näytteiden käsittelyssä voivat johtaa virheellisiin tutkimustuloksiin (Darras ja Friedman 2000a, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

5.2. Veri- ja virtsakokeet

Lihassairauksien diagnostiikkaan voidaan saada viitteitä verestä ja virtsasta mitattavien tiettyjen aineiden poikkeavista pitoisuuksista. Seerumin kreatiinikinaasipitoisuuden määrittäminen on tärkeä osa lihassairauksien diagnostiikkaa ja se tulisi mitata sekä levossa, 3–4 kertaa muutaman viikon välein, että lihasoireiden aikana. Kreatiinikinaasi on muun muassa lihaksissa esiintyvä entsyymi, jonka pitoisuus veressä suurenee esimerkiksi lihassairauksien yhteydessä (Lääketieteen termit 2007). Tavallisesti kreatiinikinaasipitoisuus on verrannollinen lihasvaurion vaikeusasteeseen. Kreatiinikinaasi ei kuitenkaan ole aina koholla lihassairauksissa ja toisaalta se voi olla koholla monissa muissakin tilanteissa, kuten rasituksen jälkeen tai täysin terveillä henkilöillä. Rabdomyolyysin jälkeen seerumin kreatiinikinaasipitoisuus on hyvin korkea (Lane ja Fuller 1996, Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008).

Kreatiinikinaasipitoisuus on tyypillisesti jatkuvasti koholla glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöitä sairastavilla. MADD:ssa kreatiinikinaasi voi olla normaali tai lievästi koholla. Mitokondriotautien diagnostiikassa verikokeista on vain vähän hyötyä. Seerumin ja mah-

dollisesti myös aivo-selkäydinnesteen laktaattipitoisuus on kuitenkin koholla noin 70 %:lla mitokondriotauteja sairastavista. Myös laktaatti-pyruvaattisuhde saattaa olla koholla. Koska aerobinen energiantuotto mitokondrion hengitysketjun kautta on häiriintynyt, on pyruvaatin muuttuminen laktaatiksi kiihtynyttä (Rahman ja Hanna 2009).

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöissä verikokeet voivat olla täysin normaaleja potilaan ollessa oireeton. Aineenvaihdunnallisen kriisin, kuten paaston tai infektion, aikana potilaalla saattaa sitä vastoin ilmetä hypoketoottinen hypoglykemia. Tällöin verikokeissa havaitaan matala verensokeri ja seerumin ketoaineiden määrä sekä kohonnut seerumin vapaiden rasvahappojen pitoisuus. Tästä syystä epäiltäessä rasva-aineenvaihdunnan häiriötä veri- ja virtsakokeet olisikin hyödyllistä ottaa potilaan sairastaessa tai aamulla paaston jälkeen. 2–3 tuntia normaalia pidempi paasto on luultavasti turvallinen (Schaefer ym. 1996, Moxley ym. 2001, Darras ja Friedman 2000a, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

Rasva-aineenvaihdunnan häiriöissä saatetaan lisäksi havaita muutoksia esimerkiksi plasman karnitiinipitoisuudessa tai virtsan orgaanisten happojen määrässä. Muutokset näiden aineiden pitoisuuksissa johtuvat entsyymipoikkeavuuksien aiheuttamasta rasvahappojen β -oksidaation esteestä, jonka seurauksena aineenvaihduntareitin välituotteita kertyy elimistöön. Mittausten avulla voidaan saada viitteitä β -oksidaation häiriön esiintyvyydestä sekä mahdollisesti tarkempia tietoja häiriön tasosta aineenvaihduntareitillä (Schaefer ym. 1996, Darras ja Friedman 2000a, Sim ym. 2002).

Virtsan orgaanisten happojen pitoisuus voi olla koholla myös mitokondriotaudeissa. Glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöissä virtsakokeet ovat sitä vastoin normaalit lukuun ottamatta rhabdomyolyyisin jälkeistä myoglobiuriaa. Tällöin myös seerumin myoglobiini on koholla (Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

5.3. Lihassähkötutkimus (EMG)

Lihassähkötutkimus mittaa lihasten sähköistä toimintaa. Se on metabolisissa lihassairauksissa yleensä normaali ja sen avulla saadaan korkeintaan viitteitä oireilun taustalla mahdollisesti olevasta lihassairaudesta. Poikkeuksena on McArdlen tauti, jota sairastavista yli 50 %:lla lihassähkötutkimus on levossa poikkeava. Lisäksi potilailla, joilla esiintyy pysy-

vää lihasheikkoutta, tutkimus voi olla hyödyllinen. Heillä se voi auttaa sulkemaan pois oireilun taustalla olevan neurogeenisen tautitilan (Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009). Neuromuskulaaritautien diagnostiikassa voidaan lisäksi käyttää hermo-lihassähkötutkimusta eli elektroneuromyografiaa (ENMG), jolloin lihassähkötutkimukseen on yhdistetty ääreishermosten johtonopeutta mittaava hermosähkötutkimus (Lääketieteen termit 2007, Korpela ym. 2008).

5.4. Rasituskokeet

Metabolisten lihassairauksien diagnostiikkaan sisältyy yleensä rasituskoe. Nämä ovat erilaisia seulontakokeita, joiden avulla voidaan tutkia lihasaineenvaihdunnan häiriön esiintymistä, mutta ei yleensä voida tarkemmin määritellä sen luonnetta. Perinteisesti lihassairauksien diagnostiikassa on käytetty iskeemistä rasituskoetta. Siinä kyynärvarren lihaksistoa rasitetaan esimerkiksi palloa puristamalla joko tietyn aikaa tai kunnes potilas ei enää pysty jatkamaan rasitusta joko väsymyksen tai sietämättömien lihasoireiden vuoksi. Kokeen ajaksi kyynärvarteen muodostetaan iskeemiset olosuhteet asettamalla olkavarteen sijoitetun verenpainemansetin paine suuremmaksi kuin systolinen verenpaine (Lane 1996, Darras ja Friedman 2000a, Burr ym. 2008).

Iskeeminen rasituskoe voi aiheuttaa lihaskipua ja -kouristuksia sekä glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöistä kärsiville potilailla paikallisen rhabdomyolyysin ja myoglobiinurian (Meinck ym. 1982, Lindner ym. 2001). Tästä syystä se suositellaan korvattavaksi kevyemmällä ja siedettävämmällä non-iskeemisellä rasituskokeella, joka on edellistä turvallisempi ja spesifisyydeltään tyydyttävä lihasoireilusta kärsivien potilaiden seulontakoe. Lisäksi iskeemisen rasituskokeen kivuliaisuus haittaa kokeen tuloksen arviointia non-iskeemistä rasituskoetta enemmän. Non-iskeeminen rasituskoe voidaan toteuttaa turvallisesti jopa glykokeeniaineenvaihdunnan häiriöistä kärsiville potilaille, mutta sen sensitiivisyys ei ole riittävä mitokondriotautien seulontaan. Non-iskeeminen rasituskoe suoritetaan aiheuttamatta kyynärvarren iskemiaa (Hogrel ym. 2001, Kazemi-Esfarjani ym. 2002, Lane 1996, Moxley ym. 2001).

Rasituskokeen tulkinta perustuu kokeen aikana verinäytteistä mitattuihin laktaatti- ja ammoniumionipitoisuuksiin. Normaalisti rasituksen aiheuttama aineenvaihdunnan akti-

voituminen saa aikaan laktaatin nousun kolmin-viisinkertaiseksi lepoarvoon verrattuna rasituksen ensimmäisten 1–3 minuutin aikana. Myös ammoniumionipitoisuus nousee normaalisti, mutta sen pitoisuuden nousu on hitaampaa. Pitoisuuden korkein arvo saavutetaan 3–4 minuuttia rasituksen aloittamisen jälkeen (Darras ja Friedman 2000a, Moxley ym. 2001).

McArdlen taudissa, kuten lähes kaikissa muissakin glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöissä, havaitaan puuttuva tai normaalia vähäisempi laktaattipitoisuuden nousu. Löydös ei siten ole spesifinen McArdlen taudille. Tutkimus onkin hyödyllinen glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöiden diagnostiikassa. Puriiniaineenvaihdunnan häiriintyminen MADD:ssa puolestaan johtaa puuttuvaan ammoniumionipitoisuuden nousuun. Rasvaaineenvaihdunnan häiriöissä tulokset ovat normaalit (Angelini ym. 1996, Darras ja Friedman 2000a, Moxley ym. 2001, Burr ym. 2008).

Potilaalle voidaan lisäksi suorittaa rasituskoe polkupyöräergometrillä tai juoksumatolla joko nousevalla tai vakiokuormalla. Tutkimusta voidaan käyttää esimerkiksi epäiltäessä mitokondriotautia lihasoireilun aiheuttajaksi, jolloin rasitus saa aikaan normaalia suuremman laktaattipitoisuuden nousun (Löfberg ym. 2001). Lisäksi rasitus voi näillä potilailla aiheuttaa veren laktaatti-pyruvaattisuhteen nousun huomattavasti suuremmaksi kuin terveillä henkilöillä (Leonard ja Schapira 2000). McArdlen taudissa puolestaan rasituskokeessa havaitaan usein taudille tyypillinen second wind –ilmiö. MADD:ssa tutkimus on tavallisesti normaali (van Adel ja Tarnopolsky 2009).

5.5. Lihaskoepala

Lihaskoepalan otto on olennainen osa lihassairauksien diagnostiikkaa, vaikkakin sen osuus diagnostiikassa vaihtelee eri lihassairauksien välillä. Koska tutkimus on kajoava, se tulisi tehdä vasta, kun ainakin veri- ja virtsakokeet on otettu sekä mahdollisesti tehty lihassähkötutkimus ja rasituskoe. Näiden tutkimusten avulla voidaan myös kohdentaa koepalasta tehtäviä histokemiallisia ja immunohistokemiallisia tutkimuksia. Jotta koepalan tutkimisesta saataisiin mahdollisimman paljon hyötyä, on siitä saatava tieto yhdistettävä potilaan kliinisen tutkimuksen ja laboratoriokokeiden tuloksiin (Johnson ja Barron 1996, Darras ja Friedman 2000a, Korpela ym. 2008).

Koepalasta saatavia näytteitä tutkitaan valo- ja tarvittaessa elektronimikroskoopilla sekä erilaisten värjäysten avulla. Mitokondrion toimintahäiriöstä ovat merkinä elektronimikroskoopissa havaittavat monimuotoiset mitokondriot, jotka sisältävät kiteisiä inklusiokappaleita eli ylimääräisiä solunsisäisiä kertymiä (Lääketieteen termit 2007). Mitokondriotaudeissa saatetaan lisäksi havaita repalesyitä, joissa on Gomorin trikromivärjäyksessä punaiseksi värjäytyviä, poikkeavia solukalvon alaisia mitokondriokertymiä.

Morfologiset muutokset ovat tärkeitä mitokondriotautien diagnostiikassa ja kliinisesti riittäviä tautikategorian osoittamiseen. Luokittelussa ne eivät kuitenkaan ole riittävän spesifisiä ja sensitiivisiä eri mitokondriotautien suhteen (Hirano ja DiMauro 1996). McArdlen taudissa nähdään tyypillisesti glykokeenin varastoitumista solukalvonalaisiin rakkuloihin, vakuoleihin, jotka värjäytyvät positiivisesti PAS (periodic acid Schiff) -värjäyksessä. Nekroottiset säikeet voivat viitata metaboliseen lihassairauteen, mutta useimmat valomikroskopian parametrit ovat kuitenkin normaaleja useissa metabolisissa lihassairauksissa (Angelini ym. 1996, Darras ja Friedman 2000a, van Adel ja Tarnopolsky 2009).

Lihaskoepalan tutkimiseen sisältyy myös erilaisia immunohistokemiallisia värjäyksiä entsyymispesifisiä vasta-aineita käyttämällä. Värjäysten tarkoituksena on osoittaa täsmällisesti tietyn lihaksen aineenvaihduntaan osallistuvan entsyymin puutos. Esimerkiksi luustolihasolujen negatiivinen histokemiallinen reaktio myofosforylaasille on käytännössä diagnostinen McArdlen taudille. Mitokondriotaudeissa tällaisten värjäysten avulla voidaan sekä osoittaa tiettyjen entsyymipuutosten esiintyminen että havaita poikkeava mitokondrioiden lukumäärän kasvu. Käytännössä metabolisten lihassairauksien osoituksessa tärkeitä tutkimuksia ovat PAS- ja myofosforylaasivärjäykset (Angelini ym. 1996, Hirano ja DiMauro 1996, Moxley 2001, Burr ym. 2008).

5.6. Molekyyli- ja geenitestit

Lopulliseen diagnoosiin voidaan päästä tutkimalla entsyymien aktiivisuuksia soluissa tai määrittämällä entsyymipuutokseen johtava geenivirhe. Geenitestit mahdollistavat lisäksi geenivirheiden määrittämisen jo raskauden aikana tai ennen kuin oireita on kehittynyt.

Myös geenivirheen kantajien löytäminen on näin mahdollista. Nykyään pystytään määrittämään monet perinnöllisten metabolisten lihassairauksien taustalla olevat geenimutaatiot. Mutaatioanalyysjä voidaan suorittaa, jos potilaan suvussa esiintyy tiettyä mutaatiota tai jos tiettyä mutaatiota epäillään oireilun aiheuttajaksi kliinisen tutkimuksen ja aiempien kokeiden perusteella. Geenitestejä voidaan tehdä verestä tai kudospäyteistä (Moxley ym. 2001, Burr ym. 2008, van Adel ja Tarnopolsky 2009). Entsyymiaktiivisuuksia puolestaan voidaan luustolihasolujen lisäksi määrittää esimerkiksi viljellyistä soluista, kuten fibroblasteista. Tällöin tutkittavan entsyymin ja näin ollen myös sen puutoksen tulee ilmetä tutkittavassa solutyypissä (Darras ja Friedman 2000a).

6. LIHASAINEENVAIHDUNNAN SEULONTATUTKIMUKSET

6.1. Tutkimusprotokolla

6.1.1. Yleistä

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa otettiin loppuvuodesta 2008 käyttöön uusi tutkimusprotokolla lihasaineenvaihdunnan häiriöiden seulontaan. Lihasaineenvaihdunnan tutkimus sisältää non-iskeemisen nyrkistyskokeen ja polkupyörärasituskokeen. Tarkoituksena on selvittää, onko potilaan luustolihasen aineenvaihdunta häiriintynyt eli aiheuttaako rasitus lihaksissa normaalin vai poikkeavan aineenvaihdunnan vasteen. Tätä arvioidaan verestä mitattavien laktaatti- ja ammoniumionipitoisuuksien avulla. Normaalisti sekä laktaatti- että ammoniumionitasot nousevat rasituksen aiheuttamien glykolyysin ja puuriiniaineenvaihdunnan aktivoitumisen seurauksena. Tutkimuksen yhteydessä otetaan myös pyruvaattinäytteet, jos on syytä epäillä mitokondriotautia potilaan oireilun aiheuttajaksi. Polkupyörärasituskokeen avulla voidaan lisäksi arvioida potilaan suorituskykyä sekä sydän- ja keuhkokapasiteetin mahdollista rajoittuneisuutta (liite 1, liite 2).

Tärkeimmät lihasaineenvaihdunnan häiriöt, joissa tutkimus on poikkeava, ovat McArdlen tauti, mitokondriotaudit, rasva-aineenvaihdunnan häiriöt sekä myoadenylaattideaminaasin puutos. Mitokondriotaudeissa veren laktaattipitoisuus voi olla koholla jo levossa. Puutteellinen laktaattipitoisuuden nousu rasituksen seurauksena puolestaan viittaa glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöön ja puuttuva tai vähäinen ammoniumionipitoisuuden nousu MADD:een. Alhaisella kuormalla tehdyssä polkupyörärasituskokeessa voidaan lisäksi havaita McArdlen taudille tyypillinen second wind -ilmiö.

6.1.2. Non-iskeeminen nyrkistyskoe

Lihasaineenvaihdunnan tutkimus aloitetaan nyrkistyskokeella. Ennen kokeen aloitusta potilaalle kiinnitetään sydänsähkökäyrän eli elektrokardiogrammin (EKG) rekisteröintiä varten elektrodit, ja hän lepää maaten 20 minuuttia ja tämän jälkeen vielä istuen 10 mi-

nuuttia. Makuulla suoritettun levon kestätyä vähintään 10 minuuttia mitataan verenpaine ei-dominoivasta kädestä ja otetaan lepo-EKG. Lepovaiheen lopussa, levon kestätyä vähintään 30 minuuttia, otetaan laktaatin, ammoniumionin sekä tarvittaessa pyruvaatin leponäytteet (taulukko 3).

Lepovaiheen jälkeen potilas asettuu istumaan käsi pöydän tasolla. Dominoivasta kädestä mitataan maksimaalinen puristusvoima niin, että potilas puristaa vigorimetrin kumipalloa maksimaalisella voimalla kolme kertaa minuutin välein. Kukin puristus on kestoaltaan kolme sekuntia. Nyrkistyskokeen aikana potilas puristaa kumipalloa 50 %:n voimalla näiden tulosten keskiarvosta. Ennen kokeen aloitusta pidetään vielä viiden minuutin lepotauko istuen.

Nyrkistys tapahtuu taajuudella 30 kertaa minuutissa kahden minuutin ajan. Laktaatti- ja ammoniumioninäytteet otetaan kyynärvarteen asetetusta laskimokanyylistä välittömästi (0 min), kahden (2 min), neljän (4 min) ja kymmenen minuutin (10 min) kuluttua nyrkistuksen jälkeen. Pyruvaattinäytteet sitä vastoin otetaan neljän ja kymmenen minuutin kuluttua lähettävän lääkärin pyynnöstä. Näytteet viedään viipymättä analysoitaviksi, sillä ne tulee analysoida 15 minuutin kuluessa näytteenotosta (taulukko 3).

TAULUKKO 3. Otettavat näytteet (liite 2).

Lab-koodi	1070	2184	2554
	<u>ammonium-ioni</u>	<u>laktaatti</u>	<u>(pyruvaatti)</u>
NYRKISTYS:			
leponäyte	x	x	(x)
0 min -näyte	x	x	
2 min -näyte	x	x	
4 min -näyte	x	x	(x)
10 min -näyte	x	x	(x)
ERGOSPIROMETRIA:			
ennen rasitusta	x	x	
7 min tai RQ=1	x	x	
15 min tai max	x	x	

6.1.3. Polkupyörärasituskoe

Nyrkistyskokeen jälkeen potilaalta rekisteröidään sisäänhengityskäyrät ja hänelle tehdään virtaustilavuusspirometria. Tämän jälkeen potilaalle asetetaan nenänsulkija ja suukappale, joka tuetaan päähineen avulla, sekä pulssioksimetri korvalehteen tai sormeen. Polkupyörärasituskokeen rasitusprotokolla määräytyy nyrkistyskokeen jälkeen mitatun veren laktaattipitoisuuden nousun mukaan. Jos laktaatin nousu nyrkistuksen jälkeen on normaali, tehdään maksimaalinen rasituskoe eli tutkimus suoritetaan oirerajoitteisena pyrkien maksimaaliseen rasitukseen. Kuormaportaat valitaan anamneesin perusteella joko 10 tai 20 W/min. Mikäli laktaatti puolestaan nyrkistuksen jälkeen on matala tai poikkeavan korkea, tutkimus suoritetaan alhaisella kuormalla. Kuorma on tällöin miehillä 50 W ja naisilla 40 W ja tutkimuksen kesto 15 minuuttia. Tutkimuksen aikana potilas polkee polkupyöräergometrillä nopeudella 60–70 kierrosta minuutissa.

Rasituksen aikana potilaalta mitataan verenpainetta ja häneltä tiedustellaan kuormituksen voimakkuutta sekä mahdollisia oireita ja niiden voimakkuutta. Johdattelevia kysymyksiä on vältettävä. Koska puhuminen ei polkemisen aikana ole mahdollista, potilas opastetaan ennen tutkimusta käyttämään käsimerkkejä ja eleitä oireiden ja voinnin ilmaisemiseen. Subjekttiivisen kuormittuneisuuden arviointiin käytetään Borg-asteikkoa (6–20). Oireiden arviointiin on lisäksi käytössä erillinen asteikko (1–10). Tutkimuksen aikana seurataan lisäksi EKG-monitoria, happikyllästeisyyttä (SpO_2 -arvo) sekä potilaan vointia, kasvojen väriä ja hengitystä. Verenpaine-, Borg- ja SpO_2 -arvot sekä mahdolliset oireet kirjataan muistiin.

Lihassaineenvaihdunnan tutkimiseksi suoritettuna polkupyörärasituskokeen aikana mitataan tavanomaisessa rasituskokeessa mitattavien suureiden lisäksi henkäys henkäykseltä -menetelmällä kokonaisventilaation kehittymistä, kertahengitystilavuuden lisääntymistä, hapenottokykyä, hapenkulutusta, happipulssia sekä uloshengitysilman suureita. Näitä ovat hiilidioksidin tuotto, uloshengityksen loppuvaiheen CO_2 - ja O_2 -osapaineet sekä hengityksen ventilaatioekvivalentit.

Tutkimus keskeytetään joko potilaan oireiden tai tutkimuksen suorittajien havaintojen perusteella. Keskeytyksen aiheut on lueteltu tarkemmin KYS:n polkupyörärasituskokeen

työohjeessa. Palautumisvaiheen aikana hengitysarvoja seurataan vielä kolmen minuutin ajan, minkä jälkeen potilaalta voidaan poistaa nenäsulkija ja suukappale. Verenpaine mitataan tarvittaessa, ja EKG tulostuu automaattisesti. Virtaustilavuusspirometriapuhallukset otetaan neljä minuuttia ja tarvittaessa kymmenen minuuttia kuormituksen jälkeen. Keuhkoputkia laajentava lääke annetaan vain tarvittaessa.

Ammoniumioni- ja laktaattinäytteet otetaan kyynärvarteeseen asetetusta laskimokanyylistä ennen rasitusta pyörällä istuen. Alhaisella kuormalla suoritettussa tutkimuksessa näytteet otetaan lisäksi rasituksen aikana seitsemän minuutin kohdalla sekä rasituksen lopussa eli 15 minuutin kohdalla. Jos tehdään maksimaalinen rasituskoe, näytteet otetaan, kun hengitysosamäärä (respiratory quotient eli RQ) on yksi sekä rasituksen lopussa (taulukko 2). Hengitysosamäärä ilmoittaa hengityksen yhteydessä syntyneen hiilidioksidin määrän suhteessa kulutetun hapen määrään (Lääketieteen termit 2007). Näytteiden käsittelyssä noudatetaan samoja ohjeita kuin nyrkistyskokeen yhteydessä otettujen näytteiden käsittelyssä.

Maksimaalisena eli normaalin protokollan mukaan suoritettu polkupyörärasituskoe arvioidaan tavanomaiseen tapaan rasituskokeen työohjeen mukaisesti. Tuloksinna otetaan huomioon tutkimuksen aikana mitatut ja havaitut asiat sekä tehdyt päätelmät. Lausunto sisältää aina arvion potilaan suorituskyvystä, rasituksen keskeytyssyyistä sekä mahdolliset EKG-muutokset. Lisäksi potilaan suorituskyvyn ollessa alentunut tuloksinna otetaan kantaa siihen, onko alentuneen suorituskyvyn taustalla keuhko- vai sydänperäinen syy. McArdlen taudille tyypillisen second wind -ilmiön esiintyminen voidaan puolestaan havaita alhaisella kuormalla suoritettussa rasituskokeessa.

6.2. Tutkimuspopulaatio

Kymmenen lihasoireilusta kärsivää potilasta osallistui loppuvuoden 2008 ja huhtikuun 2010 välisenä aikana lihasaineenvaihdunnan seulontatutkimukseen Kuopion yliopistollisessa sairaalassa. Heistä kolme oli naisia ja seitsemän miehiä. Iältään potilaat olivat 24–73-vuotiaita (keski-ikä 42 vuotta) ja neljä heistä oli alle 30-vuotiaita. Kaksi potilaista oli veljeksiä.

Tyypillisesti potilaat olivat oireilleet pitkään. Kahdella potilaista oli ilmennyt jo lapsena tai nuorena jonkinlaista lihasoireilua, ja yhdellä oli ollut lapsuudesta lähtien hankala migreenitaipumus. Viidellä potilaista oireita oli puolestaan ollut noin kymmenen vuotta tai pidempään ja ainoastaan kahdella oireet olivat kestäneet vain muutaman vuoden. Useimmilla potilaista oireilu oli ajan myötä vaikeutunut, ja oirekuvaan oli ilmaantunut uusia piirteitä.

Yhdeksällä kymmenestä tutkitusta potilaasta oireet liittyivät rasitukseen. Yhtä potilasta lukuun ottamatta heillä esiintyviä oireita olivat rasituksessa ilmenevät lihasten nopea väsyminen, lihaskivut, -heikkous, -kouristukset ja -jäykkyys. Rasitus saattoi myös aiheuttaa kokonaisvaltaisen voimattomuuden tunteen tai yleistyneen koko kehon vapinan sekä lihasten turpoamisen. Lisäksi palautuminen rasituksen jälkeen oli tavallisesti hidastunut. Lihaskipuja ja -heikkoutta saattoi olla myös levossa, ja kahdella potilaista kosketus aiheutti kipua.

Potilailla saattoi ilmetä myös lihasten nykimistä ja esimerkiksi käsien vapinaa ja puutumista sekä lihasten kovuutta ja jäykkyyttä. Kahdella potilaista oli hengitysvaikeutta, toisella jatkuvana ja toisella voimakkaan rasituksen jälkeen ilmenevänä. Myös nielemisvaikeutta ilmeni kahdella potilaalla. Yksi potilas kärsi ajoittain virtsarakon ja suolen toiminnan heikkoudesta ponnistusvaikeuksien vuoksi. Useilla potilailla oli havaittavissa oireilussa aaltoilua joko eri päivien tai vastaavasti eri vuorokauden aikojen välillä.

Yhdeksästä rasituksessa oireilevasta potilaasta yhden taudinkuva ei painottunut selkeästi lihasoireiluun. Potilaalla oli ollut lapsuudesta lähtien hankala migreeni, joka oli viime aikoina ollut hyvin voimakasta ja tiheästi oireilevaa. Migreeniin liittyi voimattomuuden tunnetta, käsien tärinää ja kouristuksia, jalkojen levottomuutta, kehon toisen puolen puutumista ja heikkoutta, sekä nielemisvaikeuksia ja puheen takeltelua. Lisäksi kohtauksen aikana esiintyi muun muassa pahoinvointia. Oireita saattoi ilmetä myös ilman päänsärkyä. Lisäksi potilas kärsi tutkimushetkellä päivittäisistä tajunnanhämmärryskohtauksista, jolloin hän näytti uneliaalta ja muuttui aggressiiviseksi ja kiukkuiseksi. Jälkeenpäin hän oli poissaoleva ja väsynyt, eikä muistanut tilannetta. Sekä päänsärky- että tajunnanhämmärryskohtauksina ilmenevä oireilu liittyi selvästi rasitukseen.

Yhdellä potilaalla kymmenestä oireilu ei liittynyt rasitukseen. Hänen ongelmansa johtuivat lähinnä lihaskivuista ja kuulon alenemisesta sekä päkiöissä, kämmenissä ja muutamissa sormien nivelissä ilmenevistä kivuista. Potilas ei ollut kokenut oireiden lisääntyvän rasituksen yhteydessä, eikä ollut myöskään havainnut rasituksen siedon heikentyneen. Päinvastoin kipuja provosoivat staattiset liikkeet ja istuminen. Kipuja esiintyi pääasiassa isoissa lihaksissa, ja ne johtivat heräilyyn öisin ja yöunien häiriintymiseen. Lisäksi potilaalla oli ollut vuosien ajan koholla olevia veren kreatiini-kinaasi-arvoja.

Tutkittujen potilaiden oireet olivat tavallisesti lähtöisin useasta eri elinjärjestelmästä, ja oirekuvat olivat monimuotoisia. Päänsärkyä esiintyi kolmella potilaalla ja migreeni liittyi oirekuvaan myös kolmella potilaalla. Erilaisia silmäoireita, kuten silmien väsymistä ja näön muuttumista sumeaksi, oli viidellä ja kuulon alenemista kahdella potilaalla. Lisäksi tutkituilla potilailla esiintyi yleisesti erilaisia oireita. Esimerkiksi huimauksesta kärsi kolme potilasta, samoin kuin tajunnanhämmäryskohtauksista ja kognitiivisista häiriöistä. Kognitiiviset oireet olivat puheen tuottamisen ongelmia, ajatustoiminnan hidastumista sekä oppimisen, muistin ja keskittymiskyvyn häiriöitä. Lisäksi potilailla saattoi esiintyä muun elinjärjestelmän oireita, kuten nivelkipuja, sydämen tykyttelyä ja mielialaongelmia.

Potilaiden työ- ja toimintakyky oli tyypillisesti voimakkaasti rajoittunutta lihasoireilun vuoksi. Kymmenestä tutkitusta potilaasta viisi ei oireistonsa vuoksi selvinnyt työtehtäviinsään. Näistä potilaista kaksi oli työkyvyttömyyseläkkeellä ja yksi uudelleen koulutettu. Kahden sairauslomalla olevan potilaan kohdalla puolestaan oli mietittävä ammatillisen kuntoutuksen mahdollisuutta. Näiden potilaiden lisäksi yksi potilas oli lomautettuna ja hänen toimintakykynsä oli tarkoitus selvittää. Tähän asti hän oli selviytynyt työssään soveltamalla työtahdin oireidensa mukaan itselleen sopivaksi. Lisäksi tutkituista potilaista yksi oli eläkkeellä, yksi oli työtön ja yksi opiskelija. Potilas, jonka oireilu ei liittynyt rasitukseen, sitä vastoin oli työkykyinen, eikä hänellä ollut liikuntarajoitusta lihasvoimien suhteen. Alentuneen työkyvyn lisäksi oireilu aiheutti merkittäviä vaikeuksia päivittäisistä toimista selviytymiseen.

Potilaiden rasituksen sieto ja oireilua aiheuttavan rasituksen tyyppi vaihtelivat. Tavallisesti potilaat kuitenkin kertoivat jalkojen väsyvän kävellessä sekä portaita noustessa. Osa potilaista pystyi suoriutumaan peruskävelystä suhteellisen oireettomasti, mutta tätä voimakkaampi rasitus oli oireiden vuoksi rajoittunutta. Osalle puolestaan jo kilometrin kä-

vely aiheutti oireita, tai he eivät sietäneet rasitusta juuri ollenkaan. Myös toistoliikkeet sekä käsien kannattelu kohoasennossa ja tässä asennossa tehtävät työt aiheuttivat tyypillisesti nopeasti oireita. Kahdelle potilaista täydellinen lepo ei ollut hyvästä, vaan parasta oli pieni liikkeellä olo.

Sen lisäksi, että potilaat olivat tavallisesti oireilleet pitkään, heitä oli yleensä myös tutkittu pitkään ja varsin laajasti ja perusteellisesti. Tyypillisiä potilaille suoritettuja tutkimuksia olivat hermo-lihassähkötutkimus, lihaskoepalasta tehtävät tutkimukset sekä siitä tehtävät tutkimukset, keskushermoston magneettikuvaus ja verikokeet, joita oli saatettu tutkia varsin kattavastikin. Usein oli lisäksi geenitestien avulla selvitetty eri lihassairauksiin johtavien mutaatioiden esiintymistä. Laajojenkaan selvitysten jälkeen potilaiden kohdalla ei kuitenkaan oltu pystytty määrittämään tarkkaa diagnoosia tai osoittamaan selvää etiologiaa oireilun taustalta, kuten ei myöskään sulkemaan pois lihassairauden mahdollisuutta. Tutkimukset olivatkin pääsääntöisesti olleet täysin normaaleja tai vaihtoehtoisesti niissä oli löydetty mahdollisesti lihassairauteen liittyviä, mutta ei spesifisiä, löydöksiä.

Varsinaisten lihassairaus selvittelyjen lisäksi potilaille oli kliinisestä taudinkuvasta riippuen tehty tutkimuksia muiden vastaavaa oireilua aiheuttavien syiden poissulkemiseksi. Selvittelyjä oireilun sidekudosperäisyydestä oli tehty yleisesti. Näiden avulla oli pyritty sulkemaan pois erilaiset reumataudit, kuten nivelreuma, verisuonitulehdus, borrelioosi sekä erilaiset sidekudossairaudet. Osalta potilaista oli lisäksi endokrinologisten syiden poissulkemiseksi tutkittu kilpirauhasen toimintaa sekä lisämunuaisten kortisolin eritystä. Lisäksi oli saatettu tehdä esimerkiksi aivosähkökäyrän rekisteröinti eli elektroenkefalografia (EEG).

Metaboliset lihassairaudet ovat tavallisesti perinnöllisiä sairauksia, ja osalla tutkituista potilaista esiintyikin suvussa jonkinlaista lihasoireilua. Yhteensä viidellä potilaalla oli suvussaan joko samankaltaista tai erityyppistä lihasoireilua kuin heillä itsellään. Kaksi tutkituista potilaista oli veljeksiä. Heidän oireistonsa oli täsmälleen samantyyppinen, mutta toisella vaikea-asteisempaa ilmenevä. Lisäksi toisen potilaan pojalla ilmeni samankaltaista, mutta lievempää oireilua, ja kolmannella veljeksellä esiintyi lievää lihaskäykkyyttä.

Näiden potilaiden lisäksi myös kahden muun potilaan suvussa esiintyi useammalla henkilöllä joko lihasoireita tai muita tukirankaperäisiä ongelmia. Näistä toisen potilaan äidillä ilmeni lihasheikkoutta ja äidin äidillä epäiltiin jonkinlaista lihastautia. Toisen potilaan suvussa esiintyi puolestaan mitokondriotaudiksi epäiltyä laajamuotoista neurologista oireilua useammassa sukupolvessa. Edellä mainittujen lisäksi kahden potilaan äidillä oli migreeni, yhden suvussa esiintyi lihas- ja nivelreumaa sekä yhden potilaan veltillä oli veren kreatiinikinaasipitoisuus koholla. Viimeksi mainitulla potilaalla oli itselläänkin ollut vuosien ajan koholla olevia veren kreatiinikinaasiarvoja.

6.3. Lihasaineenvaihdunnan seulontatutkimusten tulokset tutkimuspopulaatiossa

Taulukkoon 4 on koottu lihasaineenvaihdunnan seulontatutkimuksista saatuja tuloksia kymmenelle tutkitulle potilaalle. Veren ammoniumionin ja laktaatin pitoisuutta mitattiin sekä nyrkistyskokeen että polkupyörärasituskokeen aikana. Maksimaalisen polkupyörärasituskokeen avulla arvioitiin lisäksi potilaiden suorituskkyä ja alhaisella kuormalla suoritettussa rasituskokeessa McArdlen taudille tyypillisen second wind -ilmiön esiintymistä.

TAULUKKO 4. Lihasaineenvaihdunnan seulontatutkimusten tuloksia.

POTILAS	AMMONIUM- IONI	LAKTAATTI	SUORITUSKYKY	SECOND WIND – ILMIÖ
1	Levossa matala Nousu normaali	Normaali	Normaali	-
2	Levossa matala Ei nousua	Normaali	-	Ei
3	Levossa matala Nousu vähäinen	Normaali	Kohtalaisesti alentunut	-
4	Levossa matala Ei nousua	Levossa normaali Nousu vähäinen	-	Ei
5	Normaali	Normaali	Voimakkaasti alentunut	-
6	Levossa normaali Ei nousua	Normaali	Alentunut	-
7	Levossa matala Nousu normaali	Normaali	Lievästi alentunut	-
8	Levossa matala Ei nousua	Levossa normaali Nousu vähäinen	-	Ei
9	Levossa matala Nousu normaali	Normaali	¹	
10	Levossa normaali Ei nousua	Normaali	Normaali	-

Puuttuva tai hyvin vähäinen ammoniumionin nousu viittaa myoadenylaattideaminaasin puutokseen.

Laktaatti voi olla levossa koholla mitokondriotaudeissa. Laktaatin nousun puuttuminen viittaa glykokeeni-aineenvaihdunnan häiriöön.

Alhaisella kuormalla tehdyssä polkupyörärasituskokeessa ilmenevä second wind –ilmiö on tyypillinen McArdlen taudille.

¹Polkupyörärasituskoetta ei tehty spirometriapuhallusten aiheuttaman oireilun vuoksi.

Veren ammoniumionin pitoisuus levossa sekä sen vaste rasitukselle olivat täysin normaaleja ainoastaan yhdellä tutkituista potilaista. Kahdella potilaalla ammoniumionin pitoisuus levossa oli normaali, mutta sen pitoisuudessa ei havaittu normaalia rasituksen aiheuttamaa nousua. Kaikilla muilla potilailla ammoniumioni oli sitä vastoin jo levossa viitearvojen alapuolella. Kolmella potilaista pitoisuus kuitenkin nousi tutkimuksen aikana normaaliksi, neljällä puolestaan pitoisuuden nousu jäi puuttumaan. Puutteellinen veren ammoniumionipitoisuuden nousu rasituksen jälkeen havaittiin siis kaikkiaan viidellä potilaalla. Nousun puuttuminen tai vaihtoehtoisesti hyvin vähäinen nousu viittaa myoadenylaattideaminaasin puutokseen.

Potilaalla 2 ammoniumionipitoisuuden nousun puuttuminen saattaa viitata submaksimaaliseen suoritukseen. Nyrkistyskokeen puristusvoima vaikutti potilaan ikä ja koko huomi-

oiden matalahkolta. Lisäksi polkupyörärasituskoe toteutettiin alhaisella kuormalla, koska veren laktaattipitoisuuden nousu rasituksen jälkeen jäi suhteellisen matalaksi. Nousu tulkittiin kuitenkin konsultaation jälkeen normaaliksi, jolloin tutkimusprotokollan mukaan rasituskoe tulisi suorittaa maksimaalisena.

Veren laktaattipitoisuus levossa, samoin kuin sen vaste rasitukselle, puolestaan oli normaali kahdeksalla kymmenestä potilaasta. Kahdella potilaalla pitoisuus levossa oli normaali, mutta sen nousu rasituksen jälkeen jäi vähäiseksi. Puutteellinen veren laktaattipitoisuuden nousu viittaa glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöön. Kummallakaan potilaalla ei polkupyörärasituskokeessa kuitenkaan ilmennyt McArdlen taudille tyypillistä second wind -ilmiötä eli oireiden lievittymistä ja sykkeen rauhoittumista. Second wind -ilmiötä ei havaittu myöskään muilla potilailla.

Polkupyörärasituskoe suoritettiin tutkimusprotokollan mukaisesti alhaisella kuormalla potilaille 2, 4 ja 8 nyrkistyskokeen jälkeisen vähäisen veren laktaattipitoisuuden nousun vuoksi. Potilaan 2 kohdalla laktaatin nousu tulkittiin kuitenkin konsultaation jälkeen normaaliksi. Kyseinen potilas suoritti rasituskokeen loppuun, eikä hänellä esiintynyt oireilua kokeen aikana. Kahdesta muusta rasituskokeen alhaisella kuormalla suorittaneista potilaasta toinen sitä vastoin keskeytti kokeen jalkojen kipeytymisen vuoksi ja toisellakin ilmeni kokeen aikana vastaavaa oireilua kuin normaalisti rasituksessa.

Yhdelle potilaalle polkupyörärasituskoetta ei suoritettu spirometriapuhallusten aiheuttaman oireilun vuoksi. Loput eli kuusi potilasta suoritti rasituskokeen maksimaalisena eli oirerajoitteisena. Hänelläkin subjektiivinen kuormittuneisuus tutkimuksen lopussa oli kuitenkin varsin korkea, ja jalkojen väsymistä ilmeni lähes kuormituksen alusta lähtien. Viidestä potilaasta kolmella keskeyttäminen johtui jalkojen väsymisestä ja kipeytymisestä ja yhdellä yleisestä väsymisestä. Rasituskokeen avulla arvioitu suorituskyky oli normaali kahdella kuudesta maksimaalisen kokeen suorittaneesta potilaasta. Lopuilla neljällä suorituskyky oli sitä vastoin eriasteisesti alentunut.

7. POHDINTA

Metabolisten lihassairauksien diagnostiikassa on tyypillisesti käytetty erilaisia rasituskokeita, joiden avulla pystytään lähinnä seulomaan lihasaineenvaihdunnan häiriön esiintymistä. Viime aikoina on perinteisesti käytetyn iskeemisen rasituskokeen sijaan suositeltu käytettäväksi non-iskeemistä rasituskoetta, koska iskeemisellä rasituskokeella tulosten saaminen mahdollisesta metabolisesta lihassairaudesta kärsivillä potilailla oli haastavaa. Lisäksi non-iskeeminen rasituskoe on potilaalle turvallisempi vaihtoehto. Lisäksi potilaan suorituskykyä sekä hengitys- ja verenkiertoelimistön toimintaa voidaan arvioida joko polkupyöräergometrillä tai juoksumatolla suoritetun rasituskokeen avulla. Kuopion yliopistollisessa sairaalassa onkin vuoden 2008 lopulla otettu käyttöön uusi lihasaineenvaihdunnan arviointiin käytettävä tutkimusprotokolla, joka sisältää non-iskeemisen rasituskokeen sekä polkupyörärasituskokeen.

Kuopion yliopistollisessa sairaalassa on lihasaineenvaihdunnan seulontakokeiden avulla tutkittu loppuvuoden 2008 ja alkuvuoden 2010 välisenä aikana kymmenen potilasta. Tähän potilasmateriaaliin tutustuessa yllätti tutkittujen potilaiden oirekuvien monimuotoisuus. Kirjallisuuden perusteella oli odotettavissa, että kirjavat oireyhtymät liittyvät metaboliin lihassairauksiin, etenkin mitokondriotauteihin. Tässä materiaalissa rasitukseen liittyviä lihasoireita ilmeni pelkkänä heikentyneenä rasituksensietona sekä muina oireina, kuten lihaskipuina, -kouristuksina ja -heikkoutena. Oireyhtymäsairauksien tutkimiseen liittyy oletus, että kaikki potilaan oireet eivät välttämättä ole lihassairauden aiheuttamia, vaan oireilun taustalla saattaa olla lisäksi jokin muu sairaus.

Lihaseenvaihdunnan seulontatutkimukseen osallistuneita potilaita oli aiemmin tutkittu perusteellisesti. Tutkimusten ja seurannan avulla oli pyritty lähinnä muiden sairauksien poissulkuun, ei lihastaudin diagnoosin osoitukseen. Koska metaboliset lihassairaudet ovat harvinaisia, diagnostiikan alkuvaiheessa tutkimukset kohdistuvat yleisesti sairauksien mahdollisuuksien selvitykseen. Diagnostiikkaa saattaa hankaloittaa se, että monet metabolisten lihassairauksien diagnostiikkaan käytettävät tutkimukset eivät ole poikkeavia tai antavat korkeintaan viitteitä diagnostiikan suunnasta.

Suoritetuissa lihasaineenvaihdunnan seulontatutkimuksissa havaittiin jopa puolella tutkituista potilaista puutteellinen veren ammoniumionipitoisuuden nousu raskituksen jälkeen. Yhdellä potilaista löydös saattaa kuitenkin johtua submaksimaalisesta suorituksesta. Puutteellinen ammoniumionin nousu voi viitata MADD:een tai muuhun epäspesifiseen syyhyn. Kirjallisuuden perusteella on epävarmaa, onko kyseisen entsyymin puutoksella vaikutusta potilaan suorituskyykyyn tai yhteyttä raskituksen aiheuttamaan lihasoireiluun. Kuitenkin kaikkiaan neljällä näistä potilaista todettiin polkupyörärasituskokeen perusteella eriasteisesti alentunut suorituskyyky. Lisäksi MADD aiheuttaa ainoastaan raskitukseen liittyviä lihasoireita, eikä siihen liity muun tyyppistä neuromuskulaarista oireilua. Tämä ei sovi yhteen sen tiedon kanssa, että kaikilla viidellä potilaalla, joilla havaittiin puutteellinen ammoniumionin nousu, taudinkuva on huomattavasti monimuotoisempi.

Kahdella potilaalla, joilla ammoniumionin nousu jäi puutteelliseksi, myös laktaatin nousu raskituksen jälkeen oli vähäinen viitaten glykogeeniaineenvaihdunnan häiriöön. Heidän kohdallaan tämä saattaisikin olla selitys lihasoireiluun ja alentuneeseen suorituskyykyyn. Kummallakaan potilaalla ei kuitenkaan polkupyörärasituskokeessa ilmennyt McArdlen taudille ominaista second wind –ilmiötä. Kaiken kaikkiaan metabolisista lihassairauksista puhuttaessa on pidettävä mielessä, että ne ovat harvinaisia sairauksia, jolloin myös niiden osuus lihasoireilun aiheuttajana on suhteellisen pieni.

Polkupyörärasituskokeen avulla arvioitu suorituskyyky oli alentunut neljällä kuudesta maksimaalisen raskituskokeen suorittaneesta potilaalla. Nämä tutkimustulokset olivat odotettuja ja sopivat hyvin yhteen sen tiedon kanssa, mikä anamneesin perusteella oli potilaiden oireilun vaikeusasteesta sekä sen vaikutuksesta heidän suoriutumiseensa työtehtävistään ja päivittäisistä toiminnoistaan. Useimmilla potilailla raskitusta rajoittavana oireena oli jalkojen kipeytyminen ja väsyminen. Kaiken kaikkiaan raskituskokeesta saadut tulokset osaltaan vahvistavat tietoa potilaiden oireilun vaikeusasteesta ja raskitusta rajoittavasta luonteesta. Lisäksi nyrkistys- ja polkupyörärasituskokeen aiheuttamat aineenvaihdunnan vasteet antavat viitteitä diagnostiikan suunnasta ja siitä, aiheuttaako raskitus potilailla normaalin lihasaineenvaihdunnan aktivoitumisen. On kuitenkin muistettava, että raskituskokeita käytetään pääasiassa lihasaineenvaihdunnan häiriöiden seulontatutkimuksina silloin, kun muu kliininen diagnostiikka ei ole päätenyt spesifiseen diagnoosiin ja tarvitaan näyttöä poikkeavasta raskituksen siedosta sekä sen biokemiallisista parametreista. Raskituskokeiden perusteella ei voida yleensä tarkemmin määritellä lihasaineenvaihdun-

nan häiriön luonnetta, joten niistä saatava tieto on yhdistettävä muihin tutkimustuloksiin sekä tietoihin potilaan taudinkuvasta.

LÄHTEET

- Angelini C, Martinuzzi A, Vergani L. Glycogen storage diseases of muscle. Kirjassa: Lane RJM, toim. Handbook of muscle disease. New York: Marcel Dekker 1996, s. 407-30.
- Applegarth DA, Toone JR, Lowry RB. Incidence of inborn errors of metabolism in British Columbia, 1969-1996. *Pediatrics* 2000;105:e10.
<http://pediatrics.aappublications.org.ezproxy.uef.fi:2048/cgi/content/full/105/1/e10>
- Baumeister FAM, Gross M, Wagner DR, Pongratz D, Eife R. Myoadenylate deaminase deficiency with severe rhabdomyolysis. *European Journal of Pediatrics* 1993;152:513-5.
- Bonnefont JP, Djouadi F, Prip-Buus C, Gobin S, Munnich A, Bastin J. Carnitine palmitoyltransferases 1 and 2: biochemical, molecular and medical aspects. *Molecular Aspects of Medicine* 2004;25:495-520.
- Bruno C, DiMauro S. Lipid storage myopathies. *Current Opinion in Neurology* 2008;21:601-6.
- Burr ML, Roos JC, Östör AJK. Metabolic myopathies: a guide and update for clinicians. *Current Opinion in Rheumatology* 2008;20:639-47.
- Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM ym. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Annals of Neurology* 2000;48:188-93.
- Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical and DNA abnormalities. *Annals of Neurology* 2001;49:377-83.
- Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: A clinical approach; Part I. *Pediatric Neurology* 2000(a);22:87-97.
- Darras BT, Friedman NR. Metabolic myopathies: A clinical approach; Part II. *Pediatric Neurology* 2000(b); 22:171-81.
- De Ruiter CJ, May AM, van Engelen BGM, Wevers RA, Steenbergen-Spanjers GC, de Haan A. Muscle function during repetitive moderate-intensity muscle contractions in myoadenylate deaminase-deficient Dutch subjects. *Clinical Science* 2002;102:531-9.
- Declercq PE, Falck JR, Kuwajima M, Tyminski H, Foster DW, McGarry JD. Characterization of the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. I. Use of inhibitors. *The Journal of Biological Chemistry* 1987;262:9812-21.
- DiMauro S, Lamperti C. Muscle glycogenoses. *Muscle & Nerve* 2001;24:984-99.
- DiMauro S, Andreu AL, Bruno C, Hadjigeorgiou GM. Myophosphorylase deficiency (glycogenosis type V; McArdle's disease). *Current Molecular Medicine* 2002;2:189-96.
- DiMauro S. Mitochondrial myopathies. *Current Opinion in Rheumatology* 2006;18:636-41.
- El-Schahawi M, Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Diagnosis of McArdle's disease by molecular genetic analysis of blood. *Neurology* 1996;47:579-80.
- Fischer H, Esbjörnsson M, Sabina RL, Strömberg A, Peyrard-Janvid M, Norman B. AMP deaminase deficiency is associated with lower sprint cycling performance in healthy subjects. *Journal of Applied Physiology* 2007;103:315-22.

- Garçon L. Pearson syndrome. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs 2006 (luettu 12.5.2010). www.orpha.net
- Gellera C, Verderio E, Floridia G ym. Assignment of the human carnitine palmitoyltransferase II gene (CPT1) to chromosome 1p32. *Genomics* 1994;24:195-7.
- Gordon N. Glycogenesis type V or McArdle's disease. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003;45:640-4.
- Gregersen N, Bross P, Andresen BS. Genetic defects in fatty acid β -oxidation and acyl-CoA dehydrogenases. Molecular pathogenesis and genotype-phenotype relationships. *European Journal of Biochemistry* 2004;271:470-82.
- Griggs R, Mendell J, Miller R. Metabolic myopathies. Kirjassa: Griggs R, Mendell J, Miller R, toim. Evaluation and treatment of myopathies. Philadelphia: F.A. Davis 1995, s. 247-93.
- Gross M. Clinical heterogeneity and molecular mechanisms in inborn muscle AMP deaminase deficiency. *Journal of Inherited Metabolic Disease* 1997;20:186-92.
- Haller RG. Treatment of McArdle disease. *Archives of Neurology* 2000;57:923-4.
- Haller RG, Vissing J. Spontaneous "second wind" and glucose-induced second "second wind" in McArdle disease: oxidative mechanisms. *Archives of Neurology* 2002;59:1395-1402.
- Hancock CR, Braut JJ, Terjung RL. Protecting the cellular energy state during contractions: role of AMP deaminase. *Journal of Physiology and Pharmacology* 2006;57:17-29.
- Hanisch F, Joshi P, Zierz S. AMP deaminase deficiency in skeletal muscle is unlikely to be of clinical relevance. *Journal of Neurology* 2008;255:318-22.
- Harvinaiset sairaudet. Terveys-EU. Euroopan Unionin kansanterveysportaali (päivitetty 23.11.2009). http://ec.europa.eu/health-eu/health_problems/rare_diseases/index_fi.htm
- Hilton-Jones D, Kissel JT. The examination and investigation of the patient with muscle disease. Kirjassa: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC, toim. Disorders of voluntary muscle. Cambridge: Cambridge University Press 2001, s. 349-73.
- Hirano M, DiMauro S. Clinical features of mitochondrial myopathies and encephalomyopathies. Kirjassa: Lane RJM, toim. Handbook of muscle disease. New York: Marcel Dekker 1996, s. 479-504.
- Hogler JY, Laforêt P, Ben Yaou R, Chevrot M, Eymard B, Lombès A. A non-ischemic forearm exercise test for the screening of patients with exercise intolerance. *Neurology* 2001;56:1733-8.
- Isackson PJ, Bennett MJ, Lichter-Konecki U ym. CPT2 gene mutations resulting in lethal neonatal or severe infantile carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism* 2008;94:422-7.
- Johnson MA, Barron MJ. Muscle biopsy analysis. Kirjassa: Lane RJM, toim. Handbook of muscle disease. New York: Marcel Dekker 1996, s. 61-79.
- Kazemi-Esfarjani P, Skomorowska E, Jensen TD, Haller RG, Vissing J. A nonischemic forearm exercise test for McArdle disease. *Annals of Neurology* 2002;52:153-9.
- Koizumi A, Nozaki J, Ohura T ym. Genetic epidemiology of the carnitine transporter OCTN2 gene in a Japanese population and phenotypic characterization in Japanese pedigrees with primary systemic carnitine deficiency. *Human Molecular Genetics* 1999;8:2247-54.

- Kompare M, Rizzo WB. Mitochondrial fatty-acid oxidation disorders. *Seminars in Pediatric Neurology* 2008; 15:140-9.
- Korpela M, Löfberg M, Pihko H ym. Neuromuskulaaritautilien diagnostiikka ja hoitoketjut. *Suomen lääkärilehti* 2008;63:2997-3004.
- Kärppä M. Myopathy and peripheral neuropathy associated with the 3243A>G mutation in mitochondrial DNA. Väitöskirja. Oulun yliopisto 2004.
- Lane RJM. Exercise tests. Kirjassa: Lane RJM, toim. *Handbook of muscle disease*. New York: Marcel Dekker 1996, s. 35-9.
- Lane RJM, Fuller GN. Clinical presentation. Kirjassa: Lane RJM, toim. *Handbook of muscle disease*. New York: Marcel Dekker 1996, s. 1-17.
- Lebo RV, Gorin F, Fletterick RJ ym. High-resolution chromosome sorting and DNA spot-blot analysis assign McArdle's syndrome to chromosome 11. *Science* 1984;225:57-9.
- Leonard JV, Schapira AHV. Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *The Lancet* 2000;355:299-304.
- Lihastautiliitto. Lihastautien diagnoosiryhmiä. Lihastautiliitto (luettu 25.3.2010).
www.lihastautiliitto.fi/cgi-bin/wafnet3.pl?id=325&kid=1
- Lindner A, Reichert N, Eichhorn M, Zierz S. Acute compartment syndrome after forearm ischemic work test in a patient with McArdle's disease. *Neurology* 2001;56:1779-80.
- Lombès A. Leigh syndrome. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs 2006a (luettu 12.5.2010). www.orpha.net
- Lombès A. MELAS syndrome. Orphanet, The portal for rare diseases and orphan drugs 2006b (luettu 12.5.2010). www.orpha.net
- Lombès A. MERRF syndrome. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs 2006c (luettu 12.5.2010). www.orpha.net
- Lundblad A, Henriksson KG, Solders G. McArdle disease. *Socialstyrelsen* 2006 (luettu 25.3.2010).
www.socialstyrelsen.se/english/rarediseases/mcardledisease#anchor_1
- Lääketieteen termit. Duodecim selittävä suursanakirja. Helsinki: Kustannus Oy Duodecim 2007 (luettu 10.4.2010). www.terveysportti.fi
- Löfberg M, Junes M, Seppänen H ym. McArdlen tauti. *Duodecim* 1993;109:1676-82.
- Löfberg M, Lindholm H, Näveri H ym. ATP, phosphocreatine and lactate in exercising muscle in mitochondrial disease and McArdle's disease. *Neuromuscular Disorders* 2001;11:370-5.
- Majamaa K, Moilanen JS, Uimonen S ym. Epidemiology of A3243G, the mutation for mitochondrial encephalomyopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes: prevalence of the mutation in an adult population. *The American Journal of Human Genetics* 1998;63:447-54.
- Manwaring N, Jones MM, Wang JJ ym. Population prevalence of the MELAS A3243G mutation. *Mitochondrion* 2007;7:230-3.
- Martín MA, Rubio JC, Buchbinder J ym. Molecular heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease): A genotype-phenotype correlation study 2001;50:574-81.
- McArdleWD, Katch FI, Katch VL. *Essentials of exercise physiology*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins 2000.

- McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. The neurology of mitochondrial DNA disease. *The Lancet Neurology* 2002;1:343-51.
- Meinck HM, Goebel HH, Rumpf KW, Kaiser H, Neumann P. The forearm ischaemic work test – hazardous to McArdle patients? *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1982;45:1144-6.
- Mercelis R, Martin JJ, de Barsy T, Van den Berghe G. Myoadenylate deaminase deficiency: absence of correlation with exercise intolerance in 452 muscle biopsies. *Journal of Neurology* 1987;234:385-9.
- Morisaki T, Gross M, Morisaki H, Pongratz D, Zöllner N, Holmes EW. Molecular basis of AMP deaminase deficiency in skeletal muscle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1992;89:6457-61.
- Moxley RT III, Chinnery P, Turnbull D. The metabolic myopathies. Kirjassa: Karpati G, Hilton-Jones D, Griggs RC, toim. *Disorders of voluntary muscle*. Cambridge: Cambridge University Press 2001, s. 560-79.
- Munnich A, Rötig A, Chretien D, Saudubray JM, Cormier V, Rustin P. Clinical presentations and laboratory investigations in respiratory chain deficiency. *European Journal of Pediatrics* 1996;155:262-74.
- Nelson DL, Cox MM. *Lehninger principles of biochemistry*. New York: W.H. Freeman 2008.
- Nielsen JN, Wojtaszewski JFP, Haller RG ym. Role of 5'AMP-activated protein kinase in glycogen synthase activity and glucose utilization: insights from patients with McArdle's disease. *The Journal of Physiology* 2002;541:979-89.
- Nogales-Gadea G, Arenas J, Andreu AL. Molecular genetics of McArdle's disease. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2007;7:84-92.
- Ohkuma A, Noguchi S, Sugie H ym. Clinical and genetic analysis of lipid storage myopathies. *Muscle & Nerve* 2009;39:333-42.
- Oldfors A, Tulinius M. Mitochondrial Encephalomyopathies. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology* 2003;62:217-27.
- Pihko H, Suomalainen A, Somer H, Haltia M, Majander A. Mitokondriotaudit. *Duodecim* 1992;108:578-90.
- Price NT, van der Leij FR, Jackson VN ym. A novel brain-expressed protein related to carnitine palmitoyl-transferase I. *Genomics* 2002;80:433-42.
- Prevalence of rare diseases: bibliographic data. Orphanet report series - No 1. 2010. www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf
- Rahman S, Hanna MG. Diagnosis and therapy in neuromuscular disorders: diagnosis and new treatments in mitochondrial diseases. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2009;80:943-53.
- Rhoades R, Pflanzer R. *Human physiology*. Pacific Grove: Brooks/Cole 2003.
- Rico-Sanz J, Rankinen T, Joannis DR ym. Associations between cardiorespiratory responses to exercise and the C34T AMPD1 gene polymorphism in the heritage family study. *Physiological Genomics* 2003;14:161-6.
- Rinne R. McArdlen tauti. MS-liitto 2003 (luettu 25.3.2010). www.ms-liitto.fi/index.phtml?s=255
- Robertshaw HA, Raha S, Kaczor JJ, Tarnopolsky MA. Increased PFK activity and GLUT4 protein content in McArdle's disease. *Muscle & Nerve* 2008;37:431-7.
- Rubio JC, Martín MA, Del Hoyo P. Molecular analysis of Spanish patients with AMP deaminase deficiency. *Muscle & Nerve* 2000;23:1175-8.

- Sabina RL. Myoadenylate deaminase deficiency. Kirjassa: Lane RJM, toim. Handbook of muscle disease. New York: Marcel Dekker 1996, s. 443-50.
- Sabina RL, Morisaki T, Clarke P ym. Characterization of the human and rat myoadenylate deaminase genes. The Journal of Biological Chemistry 1990;265:9423-33.
- Santorelli F, Tessa A. NARP/MILS syndrome. Orphanet. The portal for rare diseases and orphan drugs 2004 (luettu 12.5.2010). www.orpha.net
- Schaefer J, Jackson S, Turnbull DM. Lipid storage myopathies and inborn errors of fatty acid oxidation. Kirjassa: Lane RJM, toim. Handbook of muscle disease. New York: Marcel Dekker 1996, s. 431-41.
- Shoji Y, Koizumi A, Kayo T ym. Evidence for linkage of human primary systemic carnitine deficiency with D5S436: a novel gene locus on chromosome 5q. The American Journal of Human Genetics 1998;63:101-8.
- Sim KG, Hammond J, Wilcken B. Strategies for the diagnosis of mitochondrial fatty acid β -oxidation disorders. Clinica Chimica Acta 2002;323:37-58.
- Simon DK, Johns DR. Mitochondrial disorders: clinical and genetic features. Annual Review of Medicine 1999;50:111-27.
- Smeitink J, van den Heuvel L, DiMauro S. The genetics and pathology of oxidative phosphorylation. Nature Reviews. Genetics 2001;2:342-52.
- Somer H. Lihastaudit. Therapia Fennica. Helsinki: Kandidaattikustannus 2007 (luettu 12.8.2010). www.therapiafennica.fi
- Tarnopolsky MA, Parise G, Gibala MJ, Graham TE, Rush JWE. Myoadenylate deaminase deficiency does not affect muscle anaplerosis during exhaustive exercise in humans. The Journal of Physiology 2001;533:881-9.
- Tsujino S, Shanske S, DiMauro S. Molecular genetic heterogeneity of myophosphorylase deficiency (McArdle's disease). The New England Journal of Medicine 1993;329:241-5.
- Udd B. Lihastautien diagnostiikka tarkentuu – potilaita Suomessa yli 10 000. Suomen Lääkärilehti 2007;62:519-22.
- U.S. National Library of Medicine. Carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency. Genetics Home Reference 2006 (päivitetty 9.3.2010). <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/carnitine-palmitoyltransferase-2-deficiency>
- Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies: update 2009. Journal of Clinical Neuromuscular Disease 2009;10:97-121.
- Verzijl HT, van Engelen BG, Luyten JA ym. Genetic characteristics of myoadenylate deaminase deficiency. Annals of Neurology 1998;44:140-3.
- Vissing J, Haller RG. A diagnostic cycle test for McArdle's disease. Annals of Neurology 2003;54:539-42.
- Woeltje KF, Kuwajima M, Foster DF, McGarry JD. Characterization of the mitochondrial carnitine palmitoyltransferase enzyme system. II. Use of detergents and antibodies. The Journal of Biological Chemistry 1987;262:9822-7.
- Wortmann RL. Metabolic and mitochondrial myopathies. Current Opinion in Rheumatology 1999;11:462-7.
- Zeviani M, Di Donato S. Mitochondrial disorders. Brain 2004;127:2153-72.

- Zimmer C, Altenkirch H, Dorfmueller-Kuehlin S, Pongratz D, Paetzke I, Gosztanyi G. Type 2a fibre rhabdomyolysis in myoadenylate deaminase deficiency. *Journal of Neurology* 1991;238:31-3.
- Ørngreen MC, Jeppesen TD, Andersen ST ym. Fat metabolism during exercise in patients with McArdle disease. *Neurology* 2009;72:718-24.

LIITTEET

Liite 1. Ergospirometrian työohje

ERGOSPIROMETRIA

Laatija(t): Koskinen, Kalle; Lyyra-Laitinen, Tiina; Laitinen, Tomi
 Vastuuhenkilö: Laitinen, Tomi; Koskinen, Kalle
 Hyväksyjä: Mussalo, Hanna
 Kuvaus: Menetelmäohje ergospirometriaan

ERGOSPIROMETRIA

1. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Ergospiometriassa mitataan uloshengityksen happi- ja hiilidioksidipitoisuuksia ja hengitystilavuuksia henkäys henkäykseltä. Tutkimus tehdään kliinisen kuormituskokeen yhteydessä.

2. TUTKIMUSAIHEET

- leikkaus- ja toimenpideriskien arviointi
- suorituskyvyn rajoittumisen ja/tai oireen syyn selvitys
- suorituskyvyn objektiivinen arviointi
- hoidon tehon ja kuntoutuksen mittaaminen ja arviointi

Ks. tutkimuksen vasta-aiheet kuormituskokeen menetelmäkuvauksesta.

3. LAITTEISTO JA TARVIKKEET

Laitteisto

- Sensor Medics Vmax 29 -laitteisto
 - kalibrointipumppu ja –letku
 - kalibraatiokaasupullot (CO₂, O₂ ja N₂)
- kuormituslaitteisto Marquette Hellige Cardiosoft
- polkupyöräergometri Ergoline ergo-metrics 900
- pulssioksimetri Masimo Radical

Laitteiden laadunvalvonta: ks. työpistekuvaus

Välineet

- suukappale ja tukipäähine
- maski, kertakäyttöinen silikonitiiviste ja maskinpidike
- nenäsulkija
- stetoskooppi
- aneroidimittari ja verenpainemansetteja
- EKG-kertakäyttöelektrodeja ja kaapelivyö
- subjektiivinen kuormittuneisuus Borg-taulukko (6-20)
- oireiden voimakkuustaulukko (0-10)
- lenkkitosuja/sukkia

Ihonkäsittelyvälineet

- etanoli 80 %
- hiekkapaperi
- vanutaitoksia
- kertakäyttöpartakoneita

Ensiapuvälineet ja lääkkeet

- defibrillaattori
- ensiapupakki
- happi- ja imuvälineet
- hengityspalje
- infuusioteline
- NaCl-infuusioliuosta
- paperipusseja
- Dinit- suihke 1.25 mg

4. ESIVALMISTELUT

Potilas

Tutkimusta varattaessa potilas saa valmistautumisohjeen (ks. potilasohje) ergospirometri-aa varten. Potilaan saapuessa tutkimukseen hänen henkilöllisyytensä varmistetaan ja hänelle selvitetään tutkimuksen tarkoitus ja sen kulku. Tiedustellaan potilaan käyttämä lääkitys ja tarvittaessa mitataan pituus ja paino. Spirometriapuhallusten jälkeen potilas riisuu ylävartalon paljaaksi, pukee urheiluhousut ja kengät.

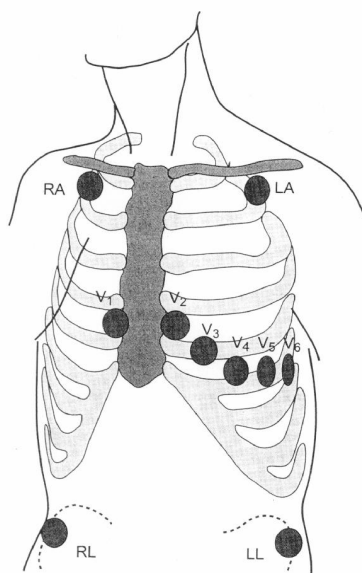
EKG- rekisteröintiä varten iho käsitellään huolellisesti; ihokarvat poistetaan tarvittaessa, iho puhdistetaan 80%:lla etanolilla ja karhennetaan hiekkapaperilla.

Elektrodit kiinnitetään Mason - Likar -kytkentöjen mukaisesti (kuva 1) potilaan istuessa ja kaapelivyö laitetaan vyötärölle sopivalle kireydelle. Lopuksi potilaskaapelin johdot yhdistetään elektrodeihin.

Potilasta opastetaan arvioimaan subjektiivista kuormittuneisuutta Borg-asteikolla (6-20). Oireita arvioidaan erillisellä oireasteikolla (0-10). Opastetaan potilasta käyttämään käsi-merkkejä ja elekieltä oireiden ja voinnin selvittämiseksi, koska puhuminen ei ole mahdol-

lista polkemisen aikana. Potilasta pyydetään osoittamaan kädellä rintaansa, jos on rintakipua; kaulaansa, jos on hengenahdistusta; jalkojaan, jos on jalkakipua ja nostamaan käden pystyyn, kun haluaa lopettaa kuormituksen. Nyökkäys = kyllä, päänpuddistus = ei.

Potilaalle kerrotaan polkemisnopeudesta (60-70 r/min.), kuorman asteittaisesta noususta ja verenpaineen mittaamisesta polkemisen aikana. Kerrotaan myös tutkimuksen lopettamiseen liittyvistä seikoista.



Kuva 1. Mason-Likarin kytkennät. Yläraajaelektrodit (RA, LA) kiinnitetään fossa subclaviculariksiin, alaraajaelektrodit (RL, LL) spina iliaca ventralisten kohdalle ja rinta-elektrodit (V1-6) normaaliin tapaan.

Mittalaitteiston käynnistys

Kuormituslaitteisto

Kytetään virta Marquette Hellige –kuormituslaitteiston keskusyksikköön, näyttöpäätteen, polkupyöraergometriin ja tulostimeen.

Tutkimus aloitetaan painamalla EXERCISE TEST –painiketta. Potilasvalikosta valitaan NEW PATIENT ja potilastiedot kirjoitetaan niille varattuihin paikkoihin.

Potilaan paino ja pituus merkitään muistiin W6-tulostusta varten.

SETUP-painikkeesta syötetään potilaan iänmukainen maksimisyke.

TEST INFORMATION-painikkeesta valitaan sopiva kuormituksen indikaatio. Kirjoitetaan potilaan käyttämä lääkitys, tutkimuksen nimi, suorittajat ja lähettävä lääkäri.

VIHREÄLLÄ- painikkeella päästään kuormituskoevalikkoon.

Laite valitsee oletuksena 20 W/min nousevan kuormitusohjelman. Tarvittaessa kuormitusohjelma voidaan vaihtaa.

Ergospirometri (Sensor Medics)

Avataan tietokoneyksikkö ja tulostin. Analysaattorimoduuli ja pääkytkin pidetään aina auki. Sekoituskammioyksikkö avataan tarvittaessa. Jos laitteet ovat kiinni, on ne avattava puoli tuntia ennen tutkimusta.

Virtausanturi

Virtausanturiin yhdistetään kaapeli, näyteletku ja suunta-anturin letku.

Kalibrointi

Tilavuuskalibrointi (ks. spirometrian menetelmäohje)

Kaasukalibrointi

- avaa kalibrointikaasupullot täysin avoimiksi
- yhdistä näyteletku analysaattorimoduulin etupaneeliin
- päävalikosta 4 Exercise/ Metabolic Test
- B x B spiroergo
- F1 Start Test
- F1 (CO₂ ja O₂ analysaattorin kalibrointi)
- kun kalibrointi on valmis (ilman varoituksia), näyttöön oikeaan alakulmaan ilmestyy vihreä ”Calibration Complete”- viesti
- mikäli kalibrointivaroituksia ilmenee, ks. käyttöohje s. 99
- tulosta kalibrointi F5:llä
- F3 (kalibroinnin tallennus ja siirtyminen metaboliatesti- ikkunaan)
- siirrä näyteletku analysaattorimoduuliin etupaneelistä virtausanturiin

Pulssioksimetri

Valtimoveren happikylläisyysmittausta (SpO₂) käytetään ergospirometrian aikana veren sitoman happimäärän seuraamiseen, hypoksian ja hyperventilaation selvittelyssä.

Välineet

- pulssioksimetri Masimo Radical
- pyykkipoika-anturi (sormenpäähän/korvanlehteen)
- ihonpuhdistusvälineet

Pulssioksimetri laitetaan päälle laitteen etupaneelistä POWER-kytkimestä. Kiinnitetään pyykkipoika-anturi etanolitaitoksella puhdistettuun korvanlehteen tai sormenpäähän. Kokeen aikana seurataan signaalin laatua.

5. TUTKIMUKSEN SUORITUS

Lepomittaukset

Yhdistä virtausanturiin sylkikuppi, johon on laitettu sideharsotaitos, valkoinen adapteri ja suukappale. Potilas puhalttaa istuen 2-3 teknisesti onnistunutta spirometriapuhallusta (ks.

tutkimuksen suoritus spirometriaohjekansio). Lisäksi määritetään potilaan maksimaalinen voluntaarinen ventilaatiokyky (MVV) (ks. spirometriaohjekansio). Tarkista mittauksen onnistuminen kertomalla paras FEV1 38:lla. Puhallusten jälkeen liitetään näyteletku analysaattorimoduulin etupaneeliin ja tehdään kaasukalibrointi.

Elektrodien kiinnittämisen jälkeen mitataan verenpaine maaten.

Kuormitusohjelmaan siirrytään painamalla VIHREÄSTÄ-painikkeesta. Potilaan verenpaine kirjataan painamalla BP/COMMENT-kohtaan. Tarvittaessa kirjataan PEF-arvo.

PRINT-painikkeella saadaan EKG maaten.

Samat lepomittaukset suoritetaan istuen. Lääkäri haastattelee ja auskultoi potilaan, sekä tarkistaa EKG- käyrät.

Kuormitusvaihe

Normaali protokolla

Potilas siirtyy pyörän päälle, säädetään satulan ja ohjaustangon korkeus potilaalle sopiviksi. Näyteletku siirretään analysaattorimoduulin etupaneelistä virtausanturiin. Potilaalle laitetaan suukappale, joka tuetaan päähineen avulla, ja nenänsulkija. Pulssioksimetri laitetaan korvanlehteen tai sormeen. Vaihda F7:llä hiilidioksidipitoisuus näkyviin. Ergospirometristä valitaan NO STAGE - BASELINE -WARMUP.

Lääkäri antaa luvan aloittaa polkemisen. Potilas polkee 60-70 kierrosta/min nopeudella. Aloituskuorma on 20W ja kuorma lisääntyy automaattisesti 20W/min. Siirryttäessä WARMUP-vaiheesta EXERCISE-vaiheeseen painetaan PHASE-painiketta (KUORMITUS) Marquette Helligestä yhtä aikaa ergospirometria-laitteen kanssa. Pyritään maksimaaliseen rasitukseen.

Hoitaja mittaa kuormituksen aikana verenpainetta, pyytää potilasta näyttämään rasituksen voimakkuuden Borgin -asteikolta sekä mahdolliset oireet ja niiden voimakkuuden oireasteikolta. Johdattelevia kysymyksiä pyritään välttämään.

Lääkäri ja hoitaja seuraavat EKG-monitoria, SpO2-arvoa, potilaan vointia, kasvojen väriä ja hengitystä. BP/COMMENT-painikkeella kirjataan verenpaine-, Borg-, SpO2-arvot ja mahdolliset oireet. Kuormituksen aikana voidaan MARK EVENT-painikkeella tallentaa haluttu kohta muistiin. Laite tulostaa EKG:tä minuutin välein.

Kuormitus lopetaan painamalla PHASE-painiketta kuormituslaitteistosta (PALAUTUMINEN) ja ergospirometrasta siirtymällä EXERCISE-vaiheesta RECOVERY -vaiheeseen. Palautumisvaiheessa seurataan hengitysarvoja vielä kolmen minuutin ajan, jonka jälkeen kaasujen keräys lopetetaan valitsemalla EXIT/PAUSE □ Y TO END TEST. Irrotetaan ergospirometrin suukappale ja nenänsulkija, kaapelia ei irroteta.

Rasitusastmaprotokolla

Jos potilaalta tutkitaan rasituksen aiheuttamaa keuhkoputkisupistumaa, käytetään manuaalista kuormannostoa. STAGE -painikkeella kuormaa voidaan nostaa manuaalisesti seuraavalle kuormatasolle tai painamalla +5 ja -5 W -painikkeita. HOLD -painikkeella

kuorma voidaan pitää samana, kunnes sitä manuaalisesti muutetaan. Kahden ensimmäisen minuutin aikana pyritään löytämään sellainen kuormitus, joka nostaa minuuttiventilaation tasolle $> 50\%$ MVV:stä. Tätä kuormitustasoa jatketaan kuusi minuuttia, jonka aikana tulostetaan EKG ja mitataan verenpaine vähintään kerran. Polkeminen lopetetaan kokonaan sen kestätyä kuusi minuuttia, tämän jälkeen irrotetaan ergospirometrin suukappale ja nenänsulkija.

Ergospirometrian keskeytyksen indikaatiot

Koe suoritetaan pääsääntöisesti maksimaalisena oirerajoitteisena tutkimuksena.

Potilaan oireet

1. Vaikea yleinen väsymys
2. Vaikea hengenahdistus
3. Voimakas angina pectoris (Borg 4 - 5/ 10)
4. Raajojen voimakas väsyminen
5. Huimaus
6. Voimakas reisi- tai pohjekipu

Suorittajien havainnot

1. Kun haettu tieto on saavutettu
2. EKG ja/tai verenpaineen mittausta on teknisesti huono
3. Suuri (0,4 mV) ST-nousu tai lasku non-Q-kytkennässä
4. Ataksia
5. Jatkuva systolisen paineen lasku
6. Kammiotakykardia
7. Ektooppinen supraventrikulaarinen takykardia
8. Eteis-kammiokatkos (2 tai 3 asteen)
9. Valtimoveren happikyllästyneisyys $<90\%$

Palautumisvaihe

Verenpaine mitataan tarvittaessa kuormituksen jälkeen.

Laite tulostaa EKG:n automaattisesti, kun palautuminen on kestänyt 5 minuuttia ja 5 sekuntia. Mikäli potilas voi hyvin, voidaan seuranta lopettaa tähän.

Spirometriapuhallukset FEV1 tai tarvittaessa PEF otetaan 5, 10 ja 15 minuutin kuluttua polkemisen loppumisesta. Yksi onnistunut puhallus riittää.

Potilasta pyydetään olemaan sairaalan tiloissa noin puoli tuntia tutkimuksen jälkeen ja palaamaan takaisin laboratorioon, mikäli oireita ilmenee.

6. TUTKIMUKSEN TULOSTUS

Tutkimuksen tallennus

Tutkimuksen loputtua koko kuormituksen aikainen rekisteröinti tallennetaan.

Tulosteeseen lisättävät tiedot ja tulostaminen

Suorituskykyä arvioidaan W6 –ohjelmalla (M. Arstila). Ohjelmaan syötetään tarvittavat tiedot. Lisäksi ilmoitetaan kuormitusta rajoittava keskeytyssyy ja muita tietoja rasituksen kulusta soveltuvien osien ja tarkistetaan tulosteeseen kirjautuneet tiedot ja korjataan tarpeen mukaan. Tutkimus tulostetaan (ks. mallituloste).

Painamalla OVI –painiketta päästään ulos ohjelmasta. Tallennettua tutkimusta voidaan tarvittaessa tarkastella myöhemminkin.

Ergospirometri (Sensor Medics)

Ks. erillinen ohje. Tulostuksen ohje ja mallitulosteet pidetään ergospirometrin vieressä.

7. LAUSUNTO

Lausunnossa kuvataan kokeessa mitatut tai muuten havaitut asiat sekä näistä tehdyt päätelmät. Päätelmäosa käsittää aina arvion suorituskyvystä verrattuna suomalaisen viitearvoaineistoon (4 viimeisen minuutin keskikuorma, epäsuorasti arvioitu huippuhapenkulutus ja lepoahapenkulutuksen kerrannaiset [MET]), kuormituksen keskeytyssyy ja mahdolliset EKG-muutokset. ST-muutosten osalta on huomattava, että sepelvaltimotaudin suhteen merkittävänä pidettävä muutos riippuu huomattavasti taudin ennakkotodennäköisyydestä. Horisontaalinen tai laskeva ST-segmentti on aina hitaasti nousevaa ST-muutosta patologisempi ja spesifisempi muutos. Vaikeaa iskemiaa luonnehtii merkittävä ST-lasku (sensitiivisin muutokset kytkennässä V5 palautumisen aikana) ja/tai anginaalinen rintakipu alle 20 000 syke-paine tulolla ja/tai alle 5 MET suorituskapasiteetti.

Lisäksi lausunnossa ilmoitetaan huippuhapenkulutus ja sitä vastaavat hengitysosamäärä, minuuttiventilaatio, hengitystaajuus ja happipulssi, hiilidioksidin ventilaatioekvivalentti (VECO₂) ns. anaerobisella kynnystasolla ja FEV₁ ennen ja ad 15 minuuttia jälkeen kuormituksen sekä maksimaalinen tahdonalainen ventilaatio (MVV) ennen kuormitusta. Näitä arvoja verrataan ohjeellisiin viitearvoihin.

Lausunnossa otetaan kantaa potilaan suorituskyvyn tasoon ja siihen, onko suorituskyvyn laskun tai esim. epäselvän hengenahdistuksen taustalla keuhko vai sydänperäinen syy ja mahdollisuuksien mukaan mikä. Sydänperäisessä syyssä ovat tyypillisesti happipulssi ja anaerobinen kynnys matalalla tasolla (voi olla myös huonossa fyysisessä kunnossa olevalla). Keuhkoperäisessä syyssä hengitysreservi ja -kapasiteetti ovat matalia. Lapsilla anaerobisenkynnyksen on katsottu olevan potilaan suorituskykyä parhaiten kuvaava suure.

Lausuntopohja:

ERGOSPIROMETRIA

Lääkitys:

Kuormaportaat 20 W/min. Neljän viimeisen minuutin keskiakuorma W (%).
Maksimikuorma W/ s. Borg /20.

Syketaajuus (istuen/kuormituksen lopussa) - /min (%).
Verenpaine (istuen/kuormituksen lopussa) - mmHg.
ST/HR-kulmakertoin mikroV/lyönti/min ().

Huippuhapenkulutus ml/min/kg (% viitearvosta), MET. Minuuttiventilaatio (kuormituksen lopussa) l/min (%). Hengitystaajuus (kuormituksen lopussa): /min. Happipulssi (kuormituksen lopussa): ml (%).

Hiilidioksidin hengitysekvivalentti anaerobisen kynnyksen tasolla .

Hengitysosamäärä (kuormituksen lopussa) . SpO2 (istuen/kuormituksen lopussa) - %.

FEV1 (ennen kuormitusta/matalin kuormituksen jälkeen) - l, muutos % .

(Prosenttiluvut suhteessa viitearvoihin paitsi SpO2: minuuttiventilaatio suhteessa MVV:hen.)

Rajoittava tekijä, oireet:

EKG:

Respiratorinen vaste:

Löydös:

8. KOMPLIKAATIOIHIN VARAUTUMINEN

Elvytysvälineistön on oltava paikalla ja kunnossa. Henkilökunnan elvytystaitoa on pidettävä yllä. Tutkimushuoneeseen saadaan lisäapua pikapuhelimella painamalla numero 08 ja sairaalan elvytysryhmä saadaan paikalle numerosta 3000.
Jatkohoitoa vaativissa tilanteissa potilas siirretään ensiapuun.

9. LAADUNVARMISTUS

Laitteiden laadunvalvonta

EKG-piirturille (Marquette), ergospirometrialaitteelle (Sensor Medics) ja polkupyöräergometrilte suoritetaan lääkintälaittehuollossa kerran vuodessa tekninen tarkastus. Tarvittaessa ergospirometrialaitteelle voidaan tehdä testimittaus Kilpa- ja huippu-urheilun tutkimuskeskuksen suorittamana.

Laitteiden mennessä epäkuntoon, toimitetaan ne lääkintälaittehuoltoon korjattaviksi.

Defibrillaattori (Cardiolife, Nihon Kohden) testataan viikottain, kukin huoneen 5 työntekijä vuorollaan ohjeen mukaan.

Aneroidiverenpainemittarit tarkastetaan kaksi kertaa vuodessa ja lisäksi tarvittaessa. Tarkastuslista säilytetään huoneessa 16.

Elvytysvastaavat tarkastavat elvytyspakin neljä kertaa vuodessa huoneessa 5.

Tutkimuksen laadunvalvonta

Tutkimuksen alussa selvitetään tutkimuksen tarkoitus ja kulku, koska näiden ymmärtäminen vaikuttaa oleellisesti tutkimuksen onnistumiseen ja laatuun. Varmistetaan potilaan henkilöllisyys, ko-operaatio sekä taustatietojen oikeellisuus. Näkökyvyn ja kuulon heikkeneminen saattavat aiheuttaa ongelmia Borgin raskaus- ja kipuasteikon seurannassa.

Kokeen kulun tulee olla johdonmukainen ja toistetusti samanlainen luotettavien tulosten saamiseksi. Tutkimuksen tekeminen alkaa jo laitteiden tarkastus ja kalibrointivaiheessa. Myös kokeen kuluessa tarkkaillaan hengityskaasuja keräävän järjestelmän mahdollisia vuotoja, ergometrin toimintaa ja EKG- signaalin laatua.

10. HUOLTO

Virtausanturi, sylkikuppi, adapteri, suukappale ja nenänsulkija huolletaan Dekossa perusohjelmalla (pesu 65 asteen lämmössä ja 85 asteen lämpödesinfektio). Virtausanturin näyteletku vaihdetaan joka 4. kuukausi.

Huoneessa työskentelevä hoitaja pesee käytetyt verenpainemansetit ja kaapelivyöt.

11. KIRJALLISUUS

American Thoracic Society/American College of Chest Physicians. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:211–277.

ACC/AHA 2002 Guideline Update for Exercise Testing. *Circulation*. 2002;106(14):1883–92.

Liite 2. Lihasaineenvaihdunnan tutkimuksen työohje

LIHASAINEENVAIHDUNNAN TUTKIMUS: NON-ISKEEMINEN NYRKISTYSKOE JA POLKUPYÖRÄRASITUSKOE

Laatija(t): Rönkkö, Anne; Valve-Dietz, Anna-Kaisa

Vastuuhenkilö: Valve-Dietz, Anna-Kaisa

Hyväksyjä: Mussalo, Hanna

Kuvaus: Työohje lihasaineenvaihdunnan tutkimuksen suorittamisesta

LIHASAINEENVAIHDUNNAN TUTKIMUS: NON-ISKEEMINEN NYRKISTYSKOE JA POLKUPYÖRÄRASITUSKOE

1. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimus pyrkii lihasrasituksen toteuttamiseen vähäisellä standardityyppisellä rasituksella niin, että rasituksesta oirehtiva potilas kykenee testin suorittamaan.

Tutkimuksessa pyritään selvittämään onko luurankoli hasten aineenvaihdunta häiriintynyt. Tärkeimmät lihasrasituksen provosoimat häiriöt, joissa ko. testi on poikkeava ovat 1) glykolyysissä tarvittavan lihasfosforylaasin puutos (McArdlen tauti), 2) mitokondrion toimintahäiriöt, 3) lipidiaineenvaihdunnan häiriöt ja 4) puriiniaineenvaihdunnassa tarvittavan myoadenylaattideaminaasin puutos (MADD).

Tutkimuksessa arvioidaan, aiheuttaako nyrkistyskoe kyynärvarren lihaksistossa glykolyysin ja puriiniaineenvaihdunnan aktivoitumisen ja siihen liittyvät metaboliset vasteet. Glykolyysin aktivoituminen saa aikaan veren laktaattipitoisuuden ja puriiniaineenvaihdunnan aktivoituminen veren ammoniumionin nousun.

Polkupyörärasituskokeella (Ergospirometria) selvitetään myös sydän- ja keuhkokapasiteetin mahdollista rajoittuneisuutta metabolisia lihastauteja epäiltäessä.

Ks. tutkimuksen vasta-aiheet kliinisen kuormituskokeen menetelmäkuvauksesta.

2. TUTKIMUKSEN PERIAATE

Nyrkistyskokeessa potilas puristaa vigorimetriä. Metaboliamuutokset mitataan fB-Ammonium-ioni- ja fP-Laktaatti-näytteistä, joita otetaan ennen ny rkistystä ja ny rkistysten jälkeen.

Jos epäillään mitokondriaalista syytä heikkouden aiheuttajaksi, otetaan B-Pyruvaattinäytteet levossa, 4 min ja 10 min kohdalla, muutoin pyruvaattinäytteitä ei tutkita kuin erityisestä perustelusta.

Mikäli laktaatin nousu on normaali, tehdään maksimaalinen rasituskoe. Kuormaportaat valitaan anamneesin perusteella joko 10 W/min tai 20 W/min. Mikäli nyrkistuksen jälkeen laktaatti jää matalaksi tai on poikkeavan korkea, rasituskoe tehdään alhaisella kuormalla (naiset 40 W ja miehet 50 W) 15 minuutin kestoisena.

Tutkimuksessa mitataan tavanomaisten, kliinisessä kuormituskokeessa mitattavien suureiden lisäksi henkäys-henkäykseltä menetelmällä kokonaisventilaation kehittymistä, kertahengitystilavuuden lisääntymistä, hapenottokykyä, hapenkulutusta, happipulssia ja erilaisia uloshengitysilman suureita. Näitä ovat hiilidioksidin tuotto, uloshengityksen loppuvaiheen CO₂-ja O₂-osapaineet ja hengityksen ventilaatioekvivalentit.

Ennen ja jälkeen rasituksen mitataan myös hengitysfunktioiden mahdollisia muutoksia spirometriapuhalluksin.

Tutkittavalla on laskimokanyyli kyynärtaimpeessa ennen nyrkistystä, nyrkistuksen jälkeen, ennen rasituksen alkua, rasituksen puolivälissä ja rasituksen lopussa otettavia verinäytteitä varten.

3. AJANVARAUS JA TUTKIMUSPYYNTÖ

Tutkimusaika varataan puhelimitse KFI-yksiköstä. Tutkimuspyyntö tehdään OBERON/RIS-järjestelmää käyttäen. Potilas saa kutsukirjeen mukana potilasohjeen, jossa kerrotaan tutkimuksen tarkoitus, tarvittavat esivalmistelut ja lyhyesti tutkimuksen kulku (ks. potilasohje).

Verinäytteitä varten tilaavan yksikön täytyy huolehtia, että potilaalle on voimassa oleva tuotepäätösnumero. KFI:n henkilökunta huolehtii verinäytepyyntöjen tekemisestä.

4. LAITTEISTO JA VÄLINEISTÖ

Ergospirometrialaitteisto, tarvikkeet ja oheismittausvälineet (ks. Ergospirometrian työohje)

Verenpainemittari, vigorimetri, metronomi, sekuntikello, kanylointivälineet, letkullinen 3-tiehana, kertakäyttöholkkeja, NaCl-liuosta, putkiteline, näytteenottoputkia (8 kpl EDTA-putkea ammoniakkin määrittystä varten, 8 kpl hepariini ruiskua laktaatin määrittystä varten ja tarvittaessa 6 kpl (rinnakkaisnäytteet) omia erikoisputkia pyruvaatin määrittystä varten), 8 kpl hukkaputkia ja jäämurskaa.

5. ESIVALMISTELUT

Tutkimusta ennen tehdään työkortit kemian laboratoriossa. Laboratoriotutkimuksia tilaavaksi yksiköksi laitetaan 3771 ja valitaan 3771:n tuotepäätösnumero, jotta laskutus ohjautuu suoraan tilaavaan yksikköön. Tarrojen tulostuslaite on KYS-LAB-UBI3, joka sijaitsee lajittelussa.

Tarrat kiinnitetään näyteputkiin ja –ruiskuihin ja lajitellaan ne valmiiksi koeputkitelineeseen ottojärjestykseen. Pyruvaattiin tarvittava 1 ml näyte (2 x 0,5 ml) otetaan tavalliseen 2

ml ruiskuun ja jaetaan 0,5 ml kahteen erikoisputkeen, joka sisältää 1 ml 8% perkloorihappoa. Erikoisputkien saatavuus täytyy varmistaa etukäteen kl.kemialta.

Tutkittava saa syödä kevyen aamiaisen tai välipalan ja siitä tulee olla vähintään 2 tuntia ennen kokeen aloittamista.

6. TUTKIMUKSEN SUORITUS

Potilaalle kerrotaan tutkimuksen tarkoitus ja kulku.

Lepovaihe:

Kiinnitetään elektrodit Mason-Likar –kytkentöjen mukaisesti. Potilas lepää maaten 20 min ajan.

Vähintään 10 min levon jälkeen mitataan verenpaine ei-dominoivasta kädestä ja otetaan lepo- EKG. Dominoivan käden kyynärlaskimoon asetetaan kanyyli. Tämän jälkeen potilas nousee istumaan ja lepää vielä 10 min. Kun raskituksetonta lepoa on kulunut yhteensä 30 min, otetaan leponäytteet (laktaatti, ammonium-ioni ja tarv. pyruvaatti), asetetaan ne kylmään ja viedään analysoitavaksi.

Nyrkistysvaihe:

Määritetään maksimaalinen puristusvoima dominoivasta kädestä: Istuma-asennossa olevan potilaan käsivarsi on pöydän tasolla ja käsi puristaa sopivan kokoista kumipalloa kolme 3 sekunnin kestoista maksimaalista puristusta minuutin välein. Tuloksista laskeaan keskiarvo.

Potilas puristaa kumipalloa 30 x/min 50%:n voimalla keskiarvosta 2 minuutin ajan.

Ennen tutkimuksen aloitusta pidetään 5 min lepotauko (istuen), jonka jälkeen käynnistetään kello ja nyrkistys alkaa.

Näytteiden otto nyrkistuksen jälkeen:

0 min –näytteet välittömästi

2 min –näytteet 2 minuutin

4 min –näytteet 4 minuutin

10 min –näytteet 10 minuutin kuluttua nyrkistuksen loppumisen jälkeen

Pyruvaattinäytteet otetaan vain lähettävän lääkärin erillisestä pyynnöstä levossa ja nyrkistuksen jälkeen 4 min ja 10 min kohdalla.

Näytteiden käsittely:

Näytteet säilytetään jäähauteessa koko tutkimuksen ajan ja viedään analysoitavaksi kl.kemialle viipymättä. Näytteet tulee analysoida 15 minuutin kuluessa näytteenotosta. Tulokset kirjataan erilliselle tutkimuslomakkeelle (tutkimuslomake liite 1).

Ergospirometria:

Otetaan inspiratoriset käyrät ja tehdään VT-spirometria ohjeiden mukaisesti. Jatketaan ergospirometrian työohjeen mukaan. Rasitusprotokolla määräytyy kuten kappaleessa *Tutkimuksen periaate* on kuvattu.

Mikäli nyrkistuksen jälkeen laktaatti jää matalaksi tai on poikkeavan korkea, rasitus tehdään alhaisella kuormalla (naiset 40 W ja miehet 50 W) 15 minuutin kestoisena. Näytteet otetaan pyörällä istuen ennen rasitusta, 7 minuutin kohdalla rasitusta ja rasituksen lopussa (15 min kohdalla).

Mikäli laktaatin nousu on normaali, tehdään maksimaalinen rasituskoee. Kuormaportaat valitaan anamneesin perusteella 10 tai 20 W/min. Näytteet otetaan pyörällä istuen ennen rasitusta, kun RQ=1 ja rasituksen lopussa.

Näytteet käsitellään kuten kappaleessa *Näytteiden käsittely*.

VT-spirometriapuhallukset otetaan 4 minuuttia rasituksen jälkeen ja tarvittaessa 10 minuutin kohdalla (bronkolyytti annetaan vain tarvittaessa).

Otettavat näytteet:

Lab-koodi	1070	2184	2554
	ammonium-ioni	laktaatti	(pyruvaatti)
NYRKISTYS:			
leponäyte	x	x	(x)
0 min -näyte	x	x	
2 min -näyte	x	x	
4 min -näyte	x	x	(x)
10 min -näyte	x	x	(x)
ERGOSPIROMETRIA:			
ennen rasitusta	x	x	
7 min tai RQ=1	x	x	
15 min tai max	x	x	

Analyysivastausten valmistuttua täydennetään tutkimuslomake.

7. LAUSUNTO JA TULKINTA

Arvioidaan, onko rasituksen aiheuttama metabolinen vaste normaali vai poikkeava. Normaalisti laktaatti ja ammoniakkitasot nousevat. Laktaatti voi olla koholla jo lähtötasolla

ilman räsitusta mitokondriotaudeissa. Laktaatin nousun puuttuminen viittaa glykokeeni-aineenvaihdintahäiriöön ja puuttuva tai hyvin vähäinen ammoniumionin nousu myo-adenylaattideaminaasientsyymin puutokseen.

Mikäli ergospirometria on tehty normaalin protokollan mukaan, se arvioidaan tavanomaiseen tapaan (suorituskyky). Alhaisella kuormalla tehdyssä spiroergometriassa ilmenevä second wind –ilmiö on tyypillinen vain McArdlen taudille.

8. LAITTEIDEN HUOLTO JA KALIBROINTI

Verenpainemittari huolletaan ja kalibroidaan erillisen ohjeen mukaan.

Muiden laitteiden kalibroinnit ja huollot ergospirometrian työohjeen mukaan.

9. KIRJALLISUUTTA

Vissing J, Haller R G. A diagnostic cycle test for McArdle's disease. 1: [Ann Neurol](#). 2003 Oct;54(4):539-42.

Löfberg M, Lindholm H et al. ATP, phosphocreatine and lactate in exercising muscle in mitochondrial disease and McArdle's disease. [Neuromuscul Disord](#). 2001 May;11(4):370-5.

Löfberg M, Junes M, et al. McArdlen tauti. Duod 1993;109(19):1676-82.

Käytössä on ollut Pirkanmaan Sairaanhoidopiirin Alueellisen Kuvantamiskeskuksen ohje Rasituskoe ja non-iskeeminen nyrkistys (15.10.2008)